Untersuchungen zur klinischen Charakterisierung und Abgrenzung der essentiellen Thrombozythämie

Michaela Ulrike Jahn

Disbui. München
1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0055

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Vorstand Prof.Dr. N. Zöllner

Untersuchungen zur klinischen Charakterisierung und Abgrenzung der essentiellen Thrombozythämie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Michaela Ulrike Jahn
aus München

Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Hehlmann
1. Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Köpcke
2. Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	01.10.1987

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Hehlmann
für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Burkhardt
für die Beratung bei der Ausarbeitung des Kapitels
über die Ergebnisse der Knochenmarksuntersuchungen,
Herrn Prof. Dr. W. Köpcke für die Hilfe bei der Auswertung der Daten
und Herrn Dr.H. Piechowiak, Frau B. Baumann und Frau B. Kienle
für die Hilfe beim Sammeln der klinischen Daten.

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methoden	4
III.	Ergebnisse	7
1.	Patientenübersicht bei essentieller Thrombozythämie und Kontrollgruppen	7
	1.1 Essentielle Thrombozythämie (ET)	7
	1.2 Kontrollgruppen	9
	1.2.1 Besonders schwer abgrenzbare Fälle von reaktiver, zum Teil persistierender Thrombozytose (PRT)	9
	1.2.2 Polyzythämia vera (PV)	11
	1.2.3 Chronisch myeloische Leukämie (CML)	12
	1.2.4 Myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung (MPS)	13
	1.2.5 Idiopathische Myelofibrose (IMF)	14
2.	Geschlechts- und Altersverteilung	14
	2.1 Essentielle Thrombozythämie (ET)	14
	2.2 Persistierende reaktive Thrombozytosen (PRT)	15
	2.3 Andere myeloproliferative Erkrankungen (MPS)	15
3.	Symptomatik	16
	3.1.1 Symptomatik bei Diagnose der essentiellen Thrombozythämie	16
	3.1.2 Symptomatik bei essentieller Thrombozythämie im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahl)	22
	3.2 Symptomatik bei den Kontrollgruppen	22
4.	Gefäßstatus bei Diagnose	24
5.	Gefäßrisikofaktoren bei essentieller Thrombozythämie	27
	5.1 Rauchen, Hypertonus und Diabetes mellitus	27
	5.2 Cholesterin und Triglyceride bei Diagnose	29
6.	Milz- und Lebergröße	31
	6.1.1 Milz- und Lebergröße bei Diagnose der ET	31
	6.1.2 Milzgröße bei essentieller Thrombozythämie im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen)	31
	6.2 Milz- und Lebergröße bei den Kontrollgruppen bei Diagnose	32
7.	Thrombozytenzahlen	34
	7.1 Thrombozytenzahlen bei Diagnose	34
	7.2 Thrombozytenzahlen im Verlauf	38
	7.2.1 Zeitintervall vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahl	38
	7.2.2 Maximale Thrombozytenzahlen	40

Seite

8. Leukozytenzahlen 45
   8.1 Leukozytenzahlen bei Diagnose 45
   8.2 Leukozytenzahlen im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen) 47

9. Differentialblutbild bei Diagnose 50
   9.1 "Linksverschiebung" 50
   9.2 Lymphozyten 51

10. Hämoglobin bei Diagnose 52

11. LDH bei Diagnose 53

12. Kalium bei Diagnose 53

13. Kreatinin 54
   13.1 Kreatinin bei Diagnose 54
   13.2 Kreatinin im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen) 55

14. Harnsäure bei Diagnose 56

15. Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP) 57

16. Gerinnungsstatus 58
   16.1 Blutungszeit 58
   16.2 Plättchenaggregationstest nach Breddin (PAT) 59
   16.3 Viskosität 60
   16.4 Quick 61

17. Aufschlüsselung von Symptomen und wichtigsten Befunden bei ET bei maximalen Thrombozytenwerten unter bzw. über 1.000.000/µl 61

18. Ergebnisse der Knochenmarksuntersuchungen 64
   18.1 Knochenmarksuntersuchungen bei der essentiellen Thrombozythämie 64
   18.2 Knochenmarksuntersuchungen bei den Kontrollgruppen 69
   18.3 Zusammenfassung über das Verhalten der Megakaryopoese 73
   18.4 Reifungsstörung der Megakaryopoese und Auftreten der Megakaryozyten in Gruppen 74
   18.5 Zellularität des Knochenmarks 75
   18.6 Fibrose 75
   18.7 Eisenspeicher 76

19. Zytogenetik 78

20. Therapie der essentiellen Thrombozythämie 79

Seite

21. Begleiterkrankungen 83

22. Verlauf, Überlebenszeit und Todesursachen der Patienten mit essentieller Thrombozythämie 83
22.1 Verlauf 83
22.2 Überlebenszeit 84
22.3 Todesursachen 85

IV. Diskussion 89

V. Zusammenfassung 109

VI. Literaturverzeichnis 113

I. EINLEITUNG

Die essentielle Thrombozythämie (ET) ist eine Erkrankung aus dem myeloproliferativen Formenkreis, die hauptsächlich die megakaryozytäre Zellreihe betrifft und als selten angesehen wird.
Die gegenwärtig allgemein verwendeten diagnostischen Kriterien der ET sind Erhöhung der Thrombozytenzahl auf 800.000/µl oder 1 Mio./µl und mehr nach Ausschluß einer sekundären Thrombozytose, z.B. als Folge von Infektion, chronisch entzündlicher Erkrankung, Tumorerkrankung, Splenektomie oder stärkerem Blutverlust (34,63). Die Abgrenzung der ET gegenüber anderen myeloproliferativen Erkrankungen wie Polyzythämia vera (PV), chronisch myeloischer Leukämie (CML) oder idiopathischer Myelofibrose (IMF) erfolgt durch den Ausschluß einer erhöhten Erythrozytenmasse bei vorhandenen Eisenspeichern im Knochenmark, Ausschluß einer Knochenmarksfibrose und Ausschluß des Philadelphia-Chromosoms (33,34). Somit ist die ET zunächst eine Ausschlußdiagnose bei stark erhöhten Thrombozytenwerten.

Die klinische Bedeutung der Diagnosestellung einer ET liegt in der Blutungsneigung der Patienten und in ihrer Prädisposition zu thrombembolischen Komplikationen (25,26,27,36,55,56), die bei reaktiven Thrombozytosen nicht oder wesentlich seltener beobachtet werden.
Anfänglich erwies sich die Forderung einer Mindestthrombozytenzahl von 800.000/µl oder 1 Mio./µl und mehr als nützlich zur Abgrenzung gegenüber den wesentlich zahlreicheren reaktiven Thrombozytosen. Bei einer so hohen Mindestthrombozytenzahl bleiben jedoch viele Fälle von ET mit ihrem erhöhten Risiko für Gefäßverschlüsse und Blutungen undiagnostiziert.

Erstmals wurde die ET 1934 von Epstein und Goedel unter der Bezeichnung "hämorrhagische Thrombozythämie" beschrieben (12). Es finden sich anfangs in der Literatur vor allem Fallbeschreibungen von Patienten mit ET, die hämorrhagische Komplikationen aufweisen (6,35,50,54,57). So fordert z.B. Gunz noch 1960 als Voraussetzung

für die Diagnosestellung einer ET hämorrhagische Episoden (22). Allerdings wird auch schon von thrombembolischen Komplikationen berichtet (6,14,17). Erst in der neueren Literatur finden sich Berichte, die vor allem thrombembolische und weniger hämorrhagische Komplikationen beschreiben (22,24,25,26,28,32,33,36,37, 39,42,49,55,56,62).
Anfangs wurde diskutiert, ob die ET überhaupt ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt oder als frühe Phase anderer myeloproliferativer Erkrankungen (PV, myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung (MPS), IMF, CML) anzusehen ist. Es finden sich in der Literatur Berichte, daß während eines längeren Beobachtungszeitraums einzelne Fälle von ET in andere Krankheitsbilder des myeloproliferativen Formenkreises übergehen können (31,35,38,41,42, 43,54,55,56,64). Mittlerweile ist die ET jedoch als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt, da die Mehrzahl der ET-Fälle keinen Übergang in andere myeloproliferative Krankheitsbilder zeigt. Auch findet sich bei der ET eine charakteristische Symptomatik (thrombembolische und hämorrhagische Komplikationen, zum Teil beim gleichen Patienten, 33,37,64,65), die z.B. für eine PV in dieser Form nicht typisch ist.

Wie bei der PV kann es bei der ET terminal zu einer akuten Leukämie kommen. Dieser Übergang scheint bei der ET jedoch seltener als bei der PV zu sein. Bis jetzt wurde nur bei 16 Fällen von ET ein Übergang in eine akute Leukose beschrieben (15,16,24,34,41, 42,55,56,67), wobei sich die Frage stellt, ob die Therapie mit Alkylantien oder mit P32 bei einigen dieser Patienten als Mitursache angesehen werden muß (33,41,42,43).

Die klinische Charakterisierung der ET und ihre Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen aus dem myeloproliferativen Formenkreis ist jedoch noch nicht abgeschlossen. Daraus und aus der Tatsache, daß durch willkürlich festgelegte Thrombozytenmindestzahlen zahlreiche ET-Fälle mit ihrem erhöhten Risiko für Gefäßverschlüsse und Blutungen undiagnostiziert bleiben, ergibt sich die Notwendigkeit, an einer größeren Anzahl von Patienten mit ET klini-

sche Symptome und Befunde zu untersuchen unter Einschluß auch derjenigen ET-Patienten, deren Thrombozytenerhöhung weniger ausgeprägt ist als bisher gefordert wurde.

Im folgenden wird über Untersuchungen von 55 Patienten mit ET berichtet, die von 1975 bis 1986 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München diagnostiziert und betreut wurden. Diagnosekriterien waren eine persistierende Thrombozytose (450.000/µl oder mehr) nach Ausschluß einer reaktiven Thrombozytose sowie von Thrombozytosen bei anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE). Bei den meisten Patienten erfolgte eine Diagnoseabsicherung durch Untersuchungen der Thrombozytenaggregation und der Knochenmarkshistologie.
Dabei zeigte sich, daß auf der Grundlage dieses Patientengutes Gefäßkomplikationen und vor allem Mikrozirkulationsstörungen bei der ET wesentlich häufiger sind, als bisher angenommen wurde und daß die Forderung einer zu hohen Thrombozytenmindestzahl für die Diagnose einer ET und damit verzögerter oder fehlender Indikationsstellung entsprechender prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen nachteilig für die Patienten sein kann.

II. MATERIAL UND METHODEN

Patienten

In den Jahren 1975-1986 wurden an der Medizinischen Poliklinik der Universität München 55 Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) diagnostiziert und beobachtet. Die meisten Patienten wurden überwiegend an der Medizinischen Poliklinik betreut. In den Fällen zwischenzeitlicher auswärtiger Betreuung wurde von Hausärzten oder anderen Kliniken ergänzendes Datenmaterial zur Verfügung gestellt. Da nicht bei jedem Patienten alle Untersuchungen durchgeführt wurden, erscheinen bei einigen Auswertungen weniger als 55 Patienten.

Die mittlere Verlaufsbeobachtungsdauer vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an betrug 3,2 Jahre, (bei 12 Fällen weniger als 1 Jahr, bei 30 Fällen zwischen 1 und 5 Jahren, bei 11 Fällen zwischen 5 und 10 Jahren). Die Krankheitsverläufe wurden sowohl anterograd als auch, soweit möglich, retrograd verfolgt. Bei 2 Patienten war noch keine Verlaufsbeobachtung möglich.

Als Vergleichskollektive wurden folgende Patientengruppen, ebenfalls aus der Medizinischen Poliklinik, herangezogen: 10 Patienten mit persistierender reaktiver Thrombozytose (PRT), 23 Patienten mit Polyzythämia vera (PV), 15 Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) und 8 Patienten mit anderen chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) einschließlich 2 Patienten mit idiopathischer Myelofibrose (IMF). Auch hier konnten nicht bei jedem Patienten alle Untersuchungen durchgeführt werden, so daß hier ebenfalls nicht bei jeder Auswertung alle Patienten berücksichtigt werden können.

Bei den Patienten mit persistierender und/oder differentialdiagnostisch besonders schwer abgrenzbarer reaktiver Thrombozytose (PRT) wurden solche Fälle ausgesucht, die differentialdiagno-

stisch besonders schwer von einer ET abgrenzbar waren, und/oder sich durch besonders lang andauernde Thrombozytosen auszeichneten. Die Diagnose PRT erfolgte bei diesen Patienten vor allem auf Grund des Vorliegens einer chronisch entzündlichen Grunderkrankung und durch die Knochenmarkshistologie.

Die Diagnose eines nicht näher spezifizierten myeloproliferativen Syndroms (MPS) wurde z.B. bei einer chronischen Leukozytose gestellt, für die keine Ursache (z.B. bakterielle Infektionen, Tumore, Herzinfarkt) gefunden werden konnte, wenn die Knochenmarkshistologie Hinweise für ein CMPE ergab und die typischen klinischen Merkmale, die eine Zuordnung zu einer der definierten myeloproliferativen Erkrankungen (ET, PV, CML, IMF) erlauben, fehlten.

Bei den Patienten mit PRT betrug die mittlere Verlaufsbeobachtungsdauer 0,6 Jahre, bei den Patienten mit PV 1,5 Jahre, bei den Patienten mit CML 3,9 Jahre und bei den Patienten mit MPS 3,3 Jahre.

Laborwerte

Die hämatologischen und klinisch chemischen Laborwerte wurden in den Labors der Medizinischen Poliklinik bestimmt. Dort erfolgte ebenfalls die Anfertigung und Auswertung der Knochenmarkszytologien. Die Thrombozytenaggregation wurde nach dem semiquantitativen Verfahren nach Breddin bestimmt (7).

Knochenmarkshistologie

Die Gewebeproben der Knochenmarkshistologien wurden in der Medizinischen Poliklinik entnommen und in der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik der Universität München bei Prof. Burkhardt aufbereitet und beurteilt.

Chromosomenanalysen

Die Chromosomenanalysen wurden an Knochenmark durchgeführt und erfolgten in München (Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Dr. Clemm), Neuherberg (GSF, Prof. Bauchinger), Ulm (Dr. Carbonell) und Hannover (Profs. Georgii und Kovacs). Es wurde durchweg die Bänderungstechnik verwendet.

III. ERGEBNISSE

1. PatientenÜbersicht bei essentieller Thrombozythämie und Kontrollgruppen

1.1 Essentielle Thrombozythämie (ET)

Die Diagnose einer ET wurde gestellt, wenn die folgenden diagnostischen Kriterien erfüllt waren:

1) Chronische Thrombozytose (450.000/µl oder mehr)
2) Ausschluß einer reaktiven Thrombozytose
3) Ausschluß einer Thrombozytose bei einer anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankung (CMPE).

Als zusätzliche positive diagnostische Kriterien wurden, soweit verfügbar, Untersuchungen der Thrombozytenaggregation und der Knochenmarkshistologie hinzugezogen.

Die wichtigsten klinischen und morphologischen Befunde aller 55 Patienten mit ET sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Dies sind die Symptome bei Diagnose, die wichtigsten Laborwerte bei Diagnose einschließlich Knochenmarksuntersuchung, die Ergebnisse der zytogenetischen Analysen soweit vorhanden, die körperlichen Untersuchungsbefunde und die Todesursachen.

Eine Besprechung dieser Werte im Einzelnen wird in den folgenden Abschnitten (3 - 22) vorgenommen.

Tabelle 1: Essentielle Thrombozythämie: klinische und morphologische Befunde

Patient Nummer	Alter	Symptomatik bei Diagnose	Thrombozyten x10^9/l*	maximale Thrombozyten x10^9/l	Leukozyten x 10^9/l*	Hämoglobin g/dl*	Cholesterin mg/dl*	Kreatinin mg/dl*	Serumeisen µg/dl*	Megakaryopoese (Knochenmark)	Granulopoese (Knochenmark)	Erythropoese (Knochenmark)	Eisenspeicher (Knochenmark)	Zytol. Diagnose (Knochenmark)	Histol.Diagnose (Knochenmark)	Zytogenetik (Knochenmark)	Lebergröße	Milzgröße	Begleit Erkrankungen	Todesursache
1	45	Pfortader-,Milzvenenverschluß	2900	2975	17.9	15.1	n.d.	0.9	14	+	+	+	k.A.	MPS	PV	n.d.	M	+		
2	68	pM, cM	2838	2838	11.3	13.6	243	1.2	107	+	-	-	N	ET	MM	n.gew.	N	N		
3	70	pM	1548	1548	9.6	12.8	216	1.3	97	+	N	N	k.A.	ET	n.d.	n.d.	N	N		
4	69	AVK, pM, GI-Blutungen	1500	1900	30.1	10.0	119	2.3	10	+	+	-	N	ET	CMGM	n.gew.	N	+		Mesenterialinfarkt
5	69	pM	1200	1581	17.8	16.4	233	1.1	119	+	+	+	leer	n.d.	PV	n.d.	N	N		
6	48	postoperative Hämorrhagien	1118	1520	21.4	10.2	240	1.0	42	+	+	+	N	ET/RT	CMGM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N	Sweetsyndrom	akute Leukämie
7	72	AVK, pM	1106	1106	12.6	10.4	291	1.5	73	+	+	-	leer	n.d.	CMGM	n.d.	N	+		
8	77	AVK, KHK, pM	1100	2400	21.1	16.3	181	2.7	n.d.	+	+	-	N	n.d.	CMGM	$Ph_1^{\oplus}$	+	+		
9	67	AVK	1070	1180	8.9	17.6	200	0.8	144	+	+	+	N	n.d.	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		akutes Herzversagen
10	53	AVK,pM	1054	1794	17.2	18.0	228	1.4	33	+	+	-	N	n.d.	CMGM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N	Mastozytose	
11	67	cM,Tinnitus, Depression m.OPS	1052	1655	11.8	15.5	235	1.0	43	+	+	-	N	n.d.	MM	n.d.	+	N		
12	51	KHK,pM	1000	1220	13.3	18.2	129	1.3	82	+	+	+	leer	ET	MM	n.d	N	N		
13	46	cM,Depression m.OPS,rezidiv. Epistaxis,UG-Blutung,Epilepsie,Apoplex	970	970	12.3	10.7	217	1.0	79	-	-	-	leer	n.d.	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
14	47	tiefe Beinvenenthrombose	955	1950	9.3	13.9	245	0.7	82	+	+	-	N	ET	MM	n.d.	N	N	endogene Depression	
15	27	cM	898	1100	10.3	15.2	196	0.9	61	+	N	N	N	n.d.	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
16	82	KHK,pM	878	878	15.5	16.0	n.d.	1.4	31	+	-	+	leer	ET	n.d.	n.d.	N	N		akuter Herztod
17	75	AVK,NS,pM, Mesenterialarterienverschluß	850	1500	14.9	13.6	163	2.3	70	+	+	+	k.A.	ET	n.d.	n.d.	N	+		akuter Herztod
18	77	AVK,KHK,pM, cM,tiefe Bein-, Beckenvenen-,Milzvenenthrombose, Pfortaderverschluß	822	1940	21.6	13.9	163	0.8	18	+	-	-	leer	n.d.	MM	n.d.	N	N		
19	60	pM, cM	820	1200	10.6	15.7	196	1.1	91	+	-	-	N	n.d.	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N	IgG-Gammopathie	
20	73	pM	805	962	8.2	15.2	218	1.0	n.d.	+	N	N	N	n.d.	MM	n.d.	N	+		
21	49	keine	800	800	11.5	14.6	n.d.	n.d.	107	+	N	N	N	n.d.	MM	n.d.	+	+		
22	69	pM	750	1555	12.6	13.2	177	1.5	77	+	-	-	N	ET	MM	n.d.	+	+		rezidivierende Lungenembolien nach Absetzen von ASS
23	■■	pM, cM	742	742	10.7	16.9	168	1.1	51	+	N	N	N	ET	MM	n.d.	N	N		
24	66	AVK,pM	705	1374	8.8	16.3	161	1.1	n.d.	+	N	N	N	n.d.	MM	n.d.	N	+		
25	65	AVK,KHK,pM	700	860	8.3	13.8	235	1.3	n.d.	+	+	N	N	ET	MM	n.d.	N	N	IgA-Gammopathie	akuter Herztod
26	62	Mesenterialarterien-,Pfortaderverschluß, Milzvenenthrombose, UG-Blutung	693	968	17.9	16.7	193	3.3	22	+	+	N	N	ET/RT	MM	n.gew.	N	+		
27	68	NS, cM	684	1268	11.2	16.2	300	1.2	86	+	N	N	N	ET/RT	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
28	43	keine	677	677	11.5	16.6	267	1.0	50	+	N	N	N	n.d.	MM	n.d.	N	N	endogene Depression	
29	64	cM,Depression mit OPS, pM	675	952	11.6	n.d.	n.d.	1.0	94	+	+	-	N	ET/RT	MM	n.d.	N	+		
30	75	AVK,KHK,pM	665	665	16.5	15.3	210	1.1	103	+	+	-	N	ET/RT	CMGM	n.d.	+	N		akuter Herztod
31	53	AVK, pM	660	1360	11.4	17.0	297	0.9	170	+	N	N	N	ET	n.d.	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
32	71	keine	651	866	n.d.	n.d.	n.d.	1.2	125	+	-	-	N	n.d.	MM	n.d.	N	N		nicht bekannt
33	58	pM	644	924	9.2	15.3	206	0.9	n.d.	+	+	N	N	n.d.	MM	n.d.	N	N		
34	69	pM	630	1200	8.9	16.1	277	1.6	87	+	N	N	k.A.	ET/RT	MM	n.d.	N	N		
35	64	cM	630	1078	4.8	14.5	n.d.	1.0	n.d.	+	N	N	N	ET	MM	n.d.	N	N		
36	55	NS,cM,Carotisstenose	630	726	12.0	14.6	n.d.	3.3	60	+	+	N	N	ET/RT	n.d.	n.d.	+	N		Nierenversagen
37	70	AVK,pM,KHK	620	945	10.8	15.6	292	1.4	m.d.	+	N	+	N	ET/RT	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
38	65	pM, cM	620	754	11.2	13.4	201	1.5	58	+	+	-	N	n.d.	CMGM	n.d.	k.A.	k.A.		
39	45	pM,Subklaviastenose	582	950	11.4	15.0	n.d.	n.d.	100	+	N	N	N	n.d.	MM	n.d.	N	k.A.		
40	64	AVK, cM	576	988	10.1	17.1	231	0.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	N	N		
41	32	keine	565	1050	15.7	10.4	174	0.9	14	+	+	-	N	n.d.	CMGM	n.d.	+	N		
42	59	KHK	563	1185	6.6	11.7	260	0.8	76	+	+	-	leer	ET	CMGM	n.d.	+	+		
43	47	AVK	554	554	12.7	14.8	209	0.8	44	+	N	N	leer	n.d.	CMPE	n.gew.	N	N		
44	72	AVK, pM	538	1200	17.7	15.9	195	1.8	105	+	+	+	leer	n.d.	MM	n.d.	N	N		
45	34	Carotisstenose	532	571	7.5	17.9	202	0.9	71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	N	+		
46	50	Tinnitus,cM	530	530	13.0	15.9	207	0.7	107	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	N	N		
47	73	AVK, NS	524	583	9.7	14.6	260	1.6	n.d.	+	+	+	N	n.d.	MM	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
48	63	KHK	481	481	10.3	15.2	264	0.6	66	N	N	N	k.A.	MPS	n.d.	n.d.	+	N		
49	44	keine	471	544	15.3	14.5	148	0.9	119	+	N	N	k.A.	ET	n.d.	$Ph_1^{\oplus}$	N	N		
50	60	AVK,NS,pM,cM	470	839	10.3	17.3	193	1.9	20	+	+	+	leer	n.d.	PV	n.d.	+	N		Herzinfarkt
51	53	pM	456	648	12.1	16.6	221	1.5	50	+	+	N	leer	ET	PV	n.d.	+	+		
52	54	NS,cM,pM	454	849	10.9	n.d.	169	2.1	63	+	N	N	leer	MPS	CMPE	n.d.	N	+		
53	71	AVK,KHK,pM, cM,GI-Blutung	348	840	15.3	16.3	170	0.8	53	+	+	+	k.A.	k.A.	n.d.	n.d.	+	+		akute Leukämie
54	33	pM	282	906	8.7	15.5	n.d.	1.1	221	+	+	N	N	ET	CMPE	n.d.	N	+		
55	60	pM	700	1000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	59	+	N	+	N	ET	CMPE	n.d.	k.A.	k.A.		

*: = bei Diagnosestellung

Abkürzungen: pM = periphere Mikrozirkulationsstörung der Finger und/oder Zehen, cM = cerebrale Mikrozirkulationsstörung, NS = Nierenarterienstenose, AVK = arterielle Verschlußkrankheit, KHK = koronare Herzkrankheit, OPS = organisches Psychosyndrom, GI = gastrointestinal, UG = urogenital, ASS = Acetylsalicylsäure, H = Histologie, Z = Zytologie, ET = vereinbar mit der Diagnose einer essentiellen Thrombozythämie, RT = vereinbar mit der Diagnose einer reaktiven Thrombozytose, MPS = vereinbar mit der Diagnose eines myeloproliferativen Syndroms unklarer Zuordnung, ET/RT = vereinbar mit der Diagnose einer essentiellen Thrombozythämie, differentialdiagnostisch kommt eine reaktive Thrombozytose in Betracht, MM = megakaryozytäre Myelose, CMGM = chronische megakaryogranulozytäre Myelose, PV = Polyzythämia vera, CMPE = chronisch myeloproliferative Erkrankung, N = Normalbefund, n.g. = nicht gewachsen, $Ph_1^{\oplus}$ = Philadelphia-Chromosom negativ, n.d. = nicht durchgeführt, k.A. = keine Angaben, + = vermehrt, erhöht bzw. vergrößert, - = vermindert, verringert bzw. verkleinert

1.2 Kontrollgruppen

1.2.1 Besonders schwer abgrenzbare Fälle von reaktiver, zum Teil persistierender Thrombozytose (PRT)

In den allermeisten Fällen ist die Abgrenzung der reaktiven Thrombozytose gegenüber der ET durch die offensichtliche Grundkrankheit und den Verlauf der Thrombozytenwerte leicht möglich. Es gibt jedoch einige Fälle mit reaktiver Thrombozytose, die auf Grund ihrer langen Dauer und ihrer Symptomatik, die zum Teil auch Folge einer ET sein könnte, sehr schwer von einer ET abgrenzbar sind wie z.B. Gangrän nach Gefäßverschluß. Für diese Arbeit wurden zehn derartige Fälle ausgewählt, und es wird im weiteren auf eine Gegenüberstellung zu den sehr häufigen aber leicht abgrenzbaren reaktiven Thrombozytosen verzichtet. Die Häufigkeit der ET im Verhältnis zur reaktiven Thrombozytose im Krankengut der Medizinischen Poliklinik beträgt deutlich weniger als 1 % (Kienle, persönliche Mitteilung).

Eine Übersicht der Diagnosen, maximalen Thrombozytenwerte, Leukozytenwerte bei maximalen Thrombozytenwerten und die Dauer der Thrombozytose bei den 10 Patienten mit PRT ist in Tabelle 2.1 dargestellt.

Tabelle 2.1: Besonders schwer abgrenzbare Fälle von reaktiver, z.T. persistierender Thrombozytose (PRT): Grundkrankheit, maximale Thrombozytenwerte, Leukozytenwerte (zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenwerte) und Dauer der Thombozytose

Patienten-nummer	Diagnose	maximale Thrombo-zytenwerte x 10^9/l	minimale Dauer der Thrombozytose in Monaten	Leukozyten bei maximalen Thrombozyten-werten x 10^9/l
201	Z.n. Lymphom unklarer Zuordnung mit Splenektomie, rezidivierende Magenulcera	900	144	10.6
202	Polymyalgia rheumatica mit Cortisontherapie	725	7	5.7
203	Impetigo contagiosa, Morbus Bechterew	497	5	13.7
204	Zehenspitzengangrän bei Diabetes mellitus	1004	4	18.5
205	Psoriasis vulgaris, erhöhte BKS	684	4	1.5
206	aktive Lungentuberkulose	675	4	12.3
207	feuchte Gangrän bei Verschluß der linken A. Femoralis, rezidivierende Magenulcera	780	2	12.1
208	M. Boeck	700	2	28.9
209	Mammakarzinom, Z.n. Mastektomie und perkutaner Strahlentherapie	699	2	7.3
210	hochaktive chronische Polyarthritis	515	2	19.4

1.2.2 Polyzythämia vera (PV)

Eine Übersicht der wichtigsten klinischen und morphologischen Befunde aller 23 Patienten mit PV ist in Tabelle 2.2 dargestellt. In dieser Tabelle sind vor allem die wichtigsten Laborwerte, die Knochenmarkszytologie und die Knochenmarkshistologie, sowie die Milzgröße zusammengefaßt.

Tabelle 2.2: Polyzythämia vera (PV): Klinische und morphologische Befunde

Patient Nummer	Thrombozyten x 10^9/l#	maximale Thrombozytenzahl x 10^9/l	Leukozyten x 10^9/l#	Hämoglobin g/dl#	Zytol. Diagnose	Histol. Diagnose	Milzgröße	Symptomatik
301	1.245	1.342	27.6	17.6	n.d.	PV	+	N
302	1.010	1.010	10.6	20.2	PV*	MPS	N	pM
303	998	998	12.4	19.8	n.d.	PV	+	Spontanhämatome
304	884	898	12.3	20.3	PV*	n.d.	+	Epistaxis
305	880	880	11.9	19.0	PV*	n.d.	+	pM
306	810	810	15.3	18.1	n.d.	PV	+	pM
307	800	800	8.8	18.8	PV*	n.d.	+	pM
308	515	1.200	11.0	20.9	PV*	PV	+	NS
309	452	452	14.6	18.7	PV*	n.d.	+	N
310	446	790	8.4	19.8	n.d.	PV	+	cM
311	410	755	15.3	17.9	n.d.	PV	+	pM
312	385	997	13.2	17.3	n.d.	PV	+	AVK
313	321	424	10.3	18.5	N	n.d.	N	cM
314	319	323	20.9	19.0	N	n.d.	N	cM
315	272	303	15.6	18.4	n.d.	n.d.	N	cM,AVK
316	270	270	12.1	18.1	PV*	PV	+	N
317	265	315	9.3	20.4	PV*	n.d.	N	N
318	208	413	14.1	20.5	PV*	n.d.	+	pM
319	188	214	10.7	16.2	MPS*	n.d.	+	pM
320	160	290	8.5	19.9	PV*	n.d.	N	pM
321	151	394	8.3	20.6	PV*	n.d.	+	pM
322	150	175	5.6	20.3	n.d.	PV	N	N
323	112	290	8.2	25.0	PV*	PV	+	cM,Epistaxis

= bei Diagnosestellung

Abkürzungen: PV = Polyzythämia vera, MPS = myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung, PV* = vereinbar mit der Diagnose einer Polyzythämia vera, MPS* = vereinbar mit der Diagnose eines myeloproliferativen Syndroms unklarer Zuordnung, N = Normalbefund, + = vergrößert, n.d. = nicht durchgeführt, pM = periphere Mikrozirkulationsstörung der Finger und/oder Zehen, cM = cerebrale Mikrozirkulationsstörung, NS = Nierenarterienstenose, AVK = arterielle Verschlußkrankheit

1.2.3 Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Eine Übersicht der 15 Patienten mit CML ist in Tabelle 2.3 enthalten. Die wichtigsten Laborbefunde, die Knochenmarkszytologie, die Knochenmarkshistologie, die Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchung und die Milzgröße sind kurz zusammengefaßt.

Tabelle 2.3: **Chronisch myeloische Leukämie (CML): Klinische und morphologische Befunde**

Patient Nummer	Thrombozyten $x10^9/l$#	maximale Thrombozytenzahl $x10^9/l$	Leukozyten $x10^9/l$#	Hämoglobin g/dl#	Zytol. Diagnose	Histol. Diagnose	Zytogenetik	Milzgröße
401	775	945	38.6	12.6	n.d.	CMGM	n.d.	+
402	755	1.990	335	13.1	CML*	GM	Ph_1+	+
403	490	590	170	12.9	CML*	GM	n.d.	+
404	459	626	156	11.6	CML*	GM	Ph_1+	+
405	420	608	30.9	12.1	CML*	n.d.	n.g.	+
406	417	417	116.5	14.0	CML*	n.d.	Ph_1+	N
407	406	406	46.9	10.3	n.d.	GM	Ph_1+	+
408	250	250	37.2	11.9	CML*	n.d.	n.d.	+
409	243	565	119	8.6	CML*	CMGM	n.d.	+
410	200	385	10.2	14.2	MPS*	n.d.	n.d.	N
411	128	128	27.8	12.7	MPS*	CMPE	n.d.	N
412	120	120	16.2	9.3	n.d.	n.d.	n.d.	+
413	103	154	180	16.8	CML*	GM	Ph_1e	+
414	55	58	60.1	9.6	n.d.	n.d.	n.d.	+
415	41	52	55	13.0	n.d.	GM	n.d.	+

= Bei Diagnosestellung

Abkürzungen: CMGM = chronische megakaryogranulozytäre Myelose, GM = granulozytäre Myelose, CMPE = chronisch myeloproliferative Erkrankung, CML* = vereinbar mit der Diagnose einer chronisch myeloischen Leukämie, MPS* = vereinbar mit der Diagnose eines myeloproliferativen Syndroms unklarer Zuordnung, N = Normalbefund, + = vergrößert, n.d. = nicht durchgeführt, n.g. = nicht gewachsen, Ph_1+ = Philadelphia-Chromosom positiv, Ph_1e = Philadelphia-Chromosom negativ

1.2.4 Myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung (MPS)

In Tabelle 2.4 sind die klinischen und morphologischen Befunde, vor allem die wichtigsten Laborwerte, die Knochenmarkszytologie, die Knochenmarkshistologie und Milzgröße der 6 Patienten mit MPS übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle 2.4: **Myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung (MPS): Klinische und morphologische Befunde**

Patient Nummer	Thrombozyten x 10^9/l#	maximale Thrombozytenzahl x 10^9/l	Leukozyten x 10^9/l#	Hämoglobin g/dl#	Zytol. Diagnose	Histol. Diagnose	Milzgröße
501	361	361	14.1	16.0	n.d.	MR	N
502	317	480	14.5	14.5	N	n.d.	N
503	275	335	10.5	16.4	MPS*	MR	N
504	245	305	7.7	9.9	n.d.	CMGM	N
505	240	360	10.1	18.2	n.d.	N	N
506	160	206	11	17.7	N	n.d.	N

= Bei Diagnosestellung

Abkürzungen: MR = unspezifische Markreizung, CMGM = chronische megakaryogranulozytäre Myelose, MPS* = vereinbar mit der Diagnose eines myeloproliferativen Syndroms unklarer Zuordnung, N = Normalbefund, n.d. = nicht durchgeführt

1.2.5 Idiopathische Myelofibrose (IMF)

Die klinischen und morphologischen Befunde der 2 Patienten mit IMF sind in Tabelle 2.5 dargestellt. In dieser Tabelle sind vor allem die wichtigsten Laborwerte, die Knochenmarkszytologie, -histologie, das Ergebnis der zytogenetischen Untersuchung und die Milzgröße zusammengefaßt.

Tabelle 2.5: **Idiopathische Myelofibrose (IMF): Klinische und morphologische Befunde**

Patient Nummer	Thrombozyten x 10^9/l#	maximale Thrombozytenzahl x 10^9/l	Leukozyten x 10^9/l#	Hämoglobin g/dl#	Histol. Diagnose	Zytogenetik	Milzgröße
601	465	648	25.3	10.8	IMF	Ph_1e	+
602	166	166	9.1	11.3	IMF	n.d.	+

= bei Diagnosestellung

Abkürzungen: IMF = idiopathische Myelofibrose, + = vergrößert, n.d. = nicht durchgeführt, Ph_1e = Philadelphia-Chromosom negativ

2. Geschlechts- und Altersverteilung

2.1 Essentielle Thrombozythämie (ET)

Die Geschlechts- und Altersverteilung der 55 Patienten mit ET geht aus Abbildung 1 hervor. Bei 27 weiblichen und 28 männlichen Patienten ist das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten beträgt 61 Jahre (Spannweite 27-77 Jahre), das der männlichen 59 Jahre (Spannweite 32-82 Jahre). Insgesamt liegt der Altersdurchschnitt bei 60 Jahren.

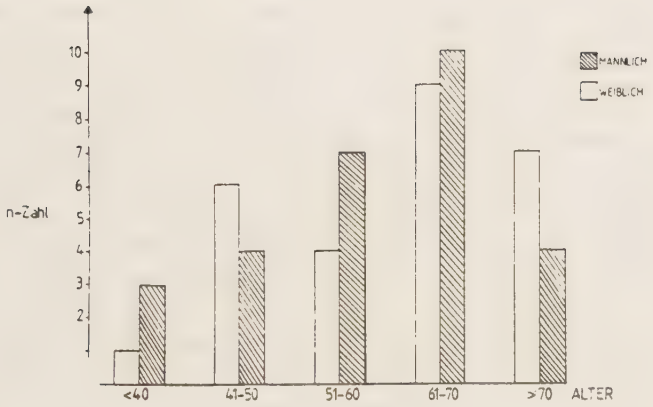

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten mit ET (n = 55)

2.2 Persistierende reaktive Thrombozytosen (PRT)

Bei Diagnose betrug das Durchschnittsalter der Patienten mit PRT 55 Jahre.

2.3 Andere myeloproliferative Erkrankungen (MPS)

Bei Diagnose betrug das Durchschnittsalter der Patienten mit PV 59 Jahre, mit CML 58 Jahre und mit MPS/IMF 57 Jahre.

Das Durchschnittsalter der 4 Kontrollgruppen ist dem Durchschnittsalter der Patienten mit ET im wesentlichen vergleichbar. Insbesondere bei den Patienten mit PRT gibt das Alter keinen differentialdiagnostischen Hinweis.

3. Symptomatik

3.1.1 Symptomatik bei Diagnose der essentiellen Thrombozythämie

In Tabelle 3 ist die klinische Symptomatik bei Diagnose der ET dargestellt.

49 Patienten mit ET (89%) wiesen thrombembolische Durchblutungsstörungen, davon 4 (7%) thrombembolische und hämorrhagische Komplikationen auf. 1 Patient wies ausschließlich hämorrhagische Komplikationen auf. Bei 5 Patienten (9%) handelte es sich um eine Zufallsdiagnose, bei denen ein erhöhter Thrombozytenwert anläßlich einer Untersuchung aus anderem Grund entdeckt wurde.

Aus Tabelle 3 ist zu ersehen, daß die Symptomatik der Patienten mit ET bei Diagnose sehr vielgestaltig sein und dabei praktisch "quer durch die Innere Medizin" gehen kann. Eine Erklärung für die Häufigkeit thrombembolischer Symptome und die relative Seltenheit hämorrhagischer Ereignisse dürfte in der Vorselektion des Patientengutes der Medizinischen Poliklinik mit ihrer großen angiologischen Ambulanz zu suchen sein. Blutende Magenulcera z.B. werden eher in chirurgischen Stationen aufgenommen, während Durchblutungsstörungen wohl häufiger zuerst in den angiologischen Ambulanzen der medizinischen Kliniken gesehen werden.

Bei den folgenden Aufschlüsselungen ist zu berücksichtigen, daß ein Patient mehrere verschiedene Komplikationen gleichzeitig aufweisen kann.

Mikrozirkulationsstörungen

Die Durchblutungsstörungen bei der Erstvorstellung (Tabelle 3) waren in der Mehrzahl der Fälle (40 Patienten) Mikrozirkulationsbeschwerden (73%). Von diesen hatten 32 Patienten (58 %) Störungen der peripheren und 16 Patienten (29 %) Störungen der cerebralen Mikrozirkulation.

Tabelle 3: Essentielle Thrombozythämie: Klinische Symptome bei Diagnose (n = 55)

Manifestationen	n	%
Durchblutungsstörungen	49	89
Mikrozirkulation	40	73
peripher (Finger und/oder Zehen)	32	58
Spitzengangrän	16	29
livide Verfärbung	16	29
Kribbeln	15	27
Kältegefühl	5	9
cerebral	16	29
Schwindel	14	25
Ohrensausen	4	7
Verwirrtheitszustände	2	4
Epilepsie	1	2
Apoplex	1	2
TIA	1	2
hirnorganisches Psychosyndrom	1	2
große Gefäße	29	53
arteriell	27	49
Beinarterien	18	33
Koronarien	10	18
Nierenarterien	6	11
Mesenterialarterien	2	4
Karotiden	2	4
A. Subclavia	1	2
venös	4	7
Pfortader	3	5
Milzvene	3	5
Bein- und Beckenvenen	2	4
Blutungen	5	9
Gastrointestinaltrakt	2	4
Urogenitaltrakt	2	4
rezidivierende Epistaxis	1	2
postoperative Blutungen	1	2
keine Beschwerden (Zufallsdiagnose)	5	9

Abkürzungen: TIA = transitorische ischämische Attacke

Die peripheren Mikrozirkulationsstörungen der Finger und/oder Zehen, traten in Form von livider Verfärbung (16 Patienten, 29%), Spitzengangrän (16 Patienten, 29%), Kribbeln (15 Patienten, 27%) und Kältegefühl (5 Patienten, 9%) auf.

Die Störungen der cerebralen Mikrozirkulation äußerten sich bei 14 Patienten (25%) durch Schwindel, bei 4 Patienten (7%) durch Ohrensausen, bei 2 Patienten (4%) durch Verwirrtheitszustände, bei je 1 Patienten durch Schlaganfall, TIA, Epilepsie und depressive Verstimmung im Sinne eines hirnorganischen Psychosyndroms.

Durchblutungsstörungen der großen Gefäße

29 Patienten (53%) hatten Durchblutungsstörungen der großen Gefäße (Tabelle 3). Bei 27 Patienten (49%) war die arterielle Strombahn betroffen. Von diesen waren bei 18 Patienten (33%) die Beinarterien, bei 10 Patienten (18%) die Koronararterien, bei 6 Patienten (11%) die Nierenarterien, bei 2 Patienten (4%) die Carotiden, bei weiteren 2 Patienten (4%) die Mesenterialarterien, und bei 1 Patienten die A. subclavia betroffen.

Bei 4 Patienten (7%) waren Verschlüsse großer venöser Gefäße vorhanden, davon bei 3 Patienten (5%) Pfortaderthrombosen, bei 3 Patienten (5%) Milzvenenverschlüsse und bei 2 Patienten (4%) Thrombosen der Bein- und Beckenvenen.

Hämorrhagische Komplikationen

Bei den hämorrhagischen Komplikationen (5 Patienten, 9%) bluteten 2 Patienten (4%) aus dem Urogenitaltrakt, 2 Patienten (4%) aus dem Gastrointestinaltrakt, je 1 Patient hatte starkes rezidivierendes Nasenbluten und äußerst starke postoperative Blutungen (Tabelle 3).

Dauer der Symptomatik bei Diagnose

Durchblutungsstörungen bestanden zum Zeitpunkt der Diagnose der ET bei gut der Hälfte der Fälle (51%) weniger als 3 Monate, bei 21% zwischen 3 und 6 Monaten. Bei 18% der Patienten ließen sich Beschwerden bis zu 1 Jahr, bei 10% sogar bis zu 5 Jahren zurückverfolgen.

Bei den 5 Patienten mit Blutungen ließen sich Blutungen bei 2 Patienten bis zu 1 Monat, bei 2 Patienten bis zu 1 Jahr und bei einem Patienten bis zu 3 Jahren zurückverfolgen.

Thrombembolische Komplikationen in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl

Es war von offensichtlichem Interesse festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Häufigkeit thrombembolischer Komplikationen bestand. Aus diesem Grund wurden die Patienten in 5 Gruppen mit aufsteigenden Thrombozytenwerten unterteilt und die Häufigkeit der thrombembolischen Komplikationen in diesen Gruppen bestimmt.

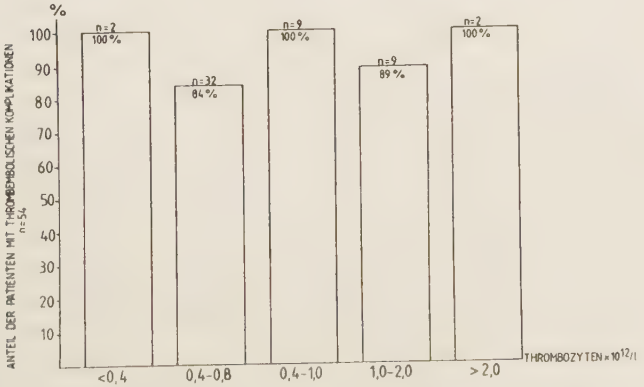

Abbildung 2: Thrombembolische Komplikationen bei Diagnose in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl bei ET

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, ließ sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Durchblutungsstörungen in den 5 Gruppen feststellen. Obwohl in einzelnen Gruppen die Zahl der Patienten niedriger ist, liegt der Schluß nahe, daß Auftreten und Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nicht primär von der Thrombozytenzahl abhängen.

Tabelle 4: **Essentielle Thrombozythämie: Klinische Symptome zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahl**

Manifestationen	n	%
Durchblutungsstörungen	43	81
Mikrozirkulation	34	64
peripher (Finger und/oder Zehen)	26	49
livide Verfärbung	14	26
Kribbeln	12	23
Spitzengangrän	9	17
Kältegefühl	6	11
cerebral	16	30
Schwindel	8	15
hirnorganisches Psychosyndrom	5	9
Verwirrtheitszustände	2	4
Apoplex	2	4
TIA*	2	4
Ohrensausen	1	2
Epilepsie	1	2
große Gefäße	24	45
arteriell	24	45
Beinarterien	16	30
Koronarien	12	23
Nierenarterien	6	11
Karotiden	4	8
Mesenterialarterien	2	4
A. Subclavia	1	2
venös	2	4
Pfortader	2	4
Milzvene	2	4
Bein- und Beckenvenen	1	2
Blutungen	4	8
Epistaxis	4	8
Urogenitaltrakt	1	2
multiple Hautblutungen	1	2
keine Beschwerden im Verlauf	10	19

Abkürzungen: TIA = transitorische ischämische Attacke
Anmerkung: bei 2 Patienten war noch keine Verlaufsbeobachtung möglich

3.1.2 Symptomatik bei essentieller Thrombozythämie im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahl)

Um die Vermutung, daß Auftreten bzw. Häufigkeit thrombembolischer Komplikationen nicht primär von der Thrombozytenzahl abhängt, abzusichern, wurde die Symptomatik der Patienten mit ET zum Zeitpunkt maximaler Thrombozytenzahlen erneut untersucht. Wie aus Tabelle 4 (im Vergleich zu Tabelle 3) hervorgeht, ist die Häufigkeit thrombembolischer Komplikationen zum Zeitpunkt maximaler Thrombozytenwerte nicht angestiegen sondern eher etwas geringer (81%). Es läßt sich eine geringe Verschiebung zugunsten cerebraler Mikrozirkulationsstörungen (30%) feststellen, die jedoch von unsicherer Signifikanz ist. Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, daß thrombembolische Komplikationen nicht primär mit der Thrombozytenzahl korrelieren.

3.2 Symptomatik bei den Kontrollgruppen

Persistierende reaktive Thrombozytose

Im Vergleich zur ET war von Interesse, wie die Symptomatik bei derjenigen Kontrollgruppe aussah, die besonders schwer von der ET abgrenzbar war.

Auch bei den Patienten mit PRT hatten 2 Patienten (20%) Durchblutungsstörungen im Bereich der arteriellen Strombahn und Mikrozirkulationsstörungen auf dem Boden eines juvenilen Diabetes mellitus bzw. einer generalisierten Arteriosklerose. Bei 8 Patienten (80%) bestanden keine Durchblutungsstörungen. Diese Patienten waren alle wegen anderer Erkrankungen (Mammakarzinom, M. Boeck, chronische Polyarthritis, offene Tuberkulose mit Lobärpneumonie, rezidivierende Magenulcera) (s. Tabelle 2.1) in Behandlung.

Von Interesse war auch, festzustellen, wie häufig Durchblutungsstörungen und Blutungen bei den anderen myeloproliferativen Erkrankungen mit Thrombozytosen waren, insbesondere bei der PV, bei der Durchblutungsstörungen ein führendes Symptom sind.

Polyzythämia vera

15 der 23 Patienten (65%) wiesen thrombembolische, 1 Patient (4%) thrombembolische und hämorrhagische und 2 Patienten (9%) ausschließlich hämorrhagische Komplikationen auf. 5 Patienten (22%) hatten weder Durchblutungsstörungen noch Blutungen.

Von den 16 Patienten mit Durchblutungsstörungen hatten 10 stark erhöhte Thrombozytenwerte im Bereich 755.000 - 1.200.000/µl. Die übrigen 6 Patienten hatten Thrombozytenwerte im Bereich von 214.000 - 424.000/µl. Bei der PV lagen bei 22 Patienten (96%) die Hb-Werte über dem Normbereich, als Hinweis auf eine erhöhte Viskosität. Die erhöhte Viskosität ist wahrscheinlich primär für die Durchblutungsstörungen verantwortlich.

Chronisch myeloische Leukämie

Bei den 15 Patienten mit CML zeigte, wie eigentlich erwartet, kein einziger Durchblutungsstörungen trotz zum Teil hoher Thrombozytenwerte. 4 Patienten (27%) hatten hämorrhagische Beschwerden in Form von Spontanhämatomen, verstärktem Nasenbluten und Glaskörperblutung. Einer dieser Patienten, der sowohl eine Glaskörperblutung, als auch verstärktes Nasenbluten aufwies, hatte besonders hohe Thrombozytenwerte (bis zu 1.990.000/µl).

Andere myeloproliferative Erkrankungen (einschließlich idiopathischer Myelofibrose)

Einer der 8 Patienten, bei denen die Diagnose MPS bzw. IMF gestellt wurde, fiel durch Hepatosplenomegalie auf, ebenfalls 1 Patient durch Leistungsminderung, 3 Patienten (38%) durch Leukozytose. 3 der 8 Patienten (38%) hatten arterielle Verschlüsse der Koronar- oder Nierenarterien, sowie der Bein- oder Beckenvenen.

Die Patienten mit ET wiesen somit mit 89% eine höhere Rate an thrombembolischen Komplikationen auf, als alle Kontrollgruppen einschließlich der PV.

4. Gefäßstatus bei Diagnose

Eine Untersuchung des Gefäßstatus (Gefäßgeräusche bzw. -verschlüsse) erfolgte zur Korrelation mit den thrombembolischen Komplikationen.

17 Patienten mit ET (33%) hatten Gefäßgeräusche über einem oder mehreren Gefäßen (Karotiden, Aorta abdominalis, Nierenarterien, Femoralarterien) und 18 Patienten (35%) hatten dopplersonographisch und/oder angiographisch gesicherte Verschlüsse. Die Gefäßbefunde sind in Tabelle 5 als Vierfeldertafel dargestellt. Gefäßverschlüsse und/oder Gefäßgeräusche bestanden demnach bei 31 Patienten (59%).

In den Tabellen 6, 7 und 8 werden die Gefäßbefunde bei den Kontrollgruppen ebenfalls in Vierfeldertafeln zusammengefaßt.

Tabelle 5: **Gefäßstatus bei ET**

	keine Gefäß-verschlüsse	Gefäß-verschlüsse	Summe
keine Gefäß-geräusche	21 (41%)	14 (26%)	35 (67%)
Gefäß-geräusche	13 (24%)	4 (9%)	17 (33)%
Summe	34 (65%)	18 (35%)	n = 52

Tabelle 6: Gefäßstatus bei PRT

	keine Gefäß-verschlüsse	Gefäß-verschlüsse	Summe
keine Gefäß-geräusche	8 (80%)	-	8 (80%)
Gefäß-geräusche	-	2 (20%)	2 (20)%
Summe	8 (80%)	2 (20%)	n = 10

Tabelle 7: Gefäßstatus bei PV

	keine Gefäß-verschlüsse	Gefäß-verschlüsse	Summe
keine Gefäß-geräusche	10 (44%)	12 (52%)	22 (96%)
Gefäß-geräusche	1 (4%)	-	1 (4%)
Summe	11 (48%)	12 (52%)	n = 23

Gefäßstatus bei CML

Einen unauffälligen Gefäßstatus zeigten alle 15 an CML erkrankten Patienten.

Tabelle 8: **Gefäßstatus bei MPS bzw. IMF**

	keine Gefäß-verschlüsse	Gefäß-verschlüsse	Summe
keine Gefäß-geräusche	6 (75%)	-	6 (75%)
Gefäß-geräusche	-	2 (25%)	2 (25%)
Summe	6 (75%)	2 (25%)	n = 8

Bei der ET waren mit 13 von 52 Patienten (24%) wesentlich häufiger ausschließlich Gefäßgeräusche vorhanden, als bei den Kontrollgruppen mit 0% bis 4%.

Bei 21 ET-Patienten (41%) fand sich ein unauffälliger Gefäßstatus, jedoch zeigten 49 ET-Patienten (89%) Durchblutungsstörungen. Es bestehen somit bei den ET-Patienten Ischämien der peripheren Gewebe bei gleichzeitig fehlenden Gefäßverschlüssen und/oder Geräuschen der großen Arterien. Daraus ist zu schließen, daß bei der ET Mikrozirkulationsstörungen nicht mit Durchblutungsstörungen der großen Gefäße einhergehen müssen.

Die Mehrzahl der Patienten mit PRT (8 von 10) zeigte einen unauffälligen Gefäßstatus, was der Anzahl der Patienten mit Durchblutungsstörungen entspricht. Von den 23 Patienten mit PV hatten 10 einen unauffälligen Gefäßstatus, jedoch nur 7 keine Durchblutungsstörungen. Somit wiesen 3 Patienten mit Durchblutungsstörungen einen unauffälligen Gefäßstatus auf. Von diesen 3

Patienten hatten 2 cerebrale Mikrozirkulationsstörungen in Form von transienten ischämischen Attacken und 1 Patient periphere Mikrozirkulationsstörungen in Form von Zehenspitzengangrän. Als Ursache für diese Symptomatik ohne Verschlüsse und/oder Geräusche der großen Gefäße ist die typischerweise erhöhte Viskosität bei PV anzusehen (47). Bei den Patienten mit CML zeigte keiner Durchblutungsstörungen. Dementsprechend war bei allen der Gefäßstatus unauffällig. Von den Patienten mit MPS und IMF zeigten 6 einen unauffälligen Gefäßstatus, davon hatten 5 keine Durchblutungsstörungen. Der sechste Patient hatte eine stabile Angina pectoris.

5. Gefäßrisikofaktoren bei essentieller Thrombozythämie

In der Altersgruppe, in der sich die meisten Patienten mit ET befinden, nimmt die Häufigkeit von Durchblutungsstörungen aus multiplen Gründen zu. Um festzustellen, inwieweit es sich bei den Durchblutungsstörungen der Patienten mit ET um eine Koinzidenz mit anderen zu Durchblutungsstörungen prädisponierenden Risikofaktoren handelt, wurden die Patienten mit ET auf zusätzliche Gefäßrisikofaktoren (Rauchen, Hypertonus, Diabetes mellitus, Blutfette) untersucht.

5.1 Rauchen, Hypertonus und Diabetes mellitus

24 Patienten (44%) mit ET waren Zigarettenraucher. Von diesen rauchten 4 weniger als 10 Zigaretten, 10 mehr als 10 und weniger als 20 Zigaretten und 10 mehr als 20 Zigaretten pro Tag. 18 Patienten (33%) hatten einen Hypertonus, davon 10 einen leichten (diastolischer Druck unter 100 mmHg), 7 einen mittelschweren (diastolischer Druck zwischen 100 und 120 mmHg) und ein Patient einen schweren (diastolischer Druck über 120 mmHg). 8 Patienten (15%) hatten einen Diabetes mellitus, der bei 4 Patienten diätetisch, bei 2 Patienten mit oralen Antidiabetika und bei 2 Patien-

ten mit Insulin behandelt wurde. 9 Patienten (16%) hatten 2 Gefäßrisikofaktoren, in mäßiger bzw. leichter Ausprägung, gleichzeitig. 2 Patienten hatten 3 Gefäßrisikofaktoren und waren sowohl leichte Raucher, hatten einen leichten Hypertonus und einen diätetisch behandelten Diabetes mellitus. Von dieser Gruppe der Patienten mit Risikofaktoren (n = 37, 67%) hatten 34 (92%) Durchblutungsstörungen. 18 Patienten (33%) wiesen keine Gefäßrisikofaktoren auf. Von diesen 18 Patienten hatten 16 Patienten (89%) trotz fehlender anderer Gefäßrisikofaktoren Durchblutungsstörungen. 2 Patienten zeigten keine Symptomatik (siehe Abbildung 3).

Bei den Patienten mit Durchblutungsstörungen, die außer der Thombozytose weitere Gefäßrisikofaktoren aufwiesen (n = 34, 62%) ist nicht mit Sicherheit zu sagen, inwieweit die weiteren Gefäßrisikofaktoren mit zu den Durchblutungsstörungen beigetragen haben. Da jedoch 29% der Patienten mit ET trotz fehlender Gefäßrisikofaktoren die gleiche Symptomatik wie die Patienten mit zusätzlichen Gefäßrisikofaktoren zeigten und bei der Mehrzahl der Patienten mit zusätzlichen Gefäßrisikofaktoren diese sehr gering ausgeprägt waren, ist es wahrscheinlich, daß die Durchblutungsstörungen bei ET weitgehend unabhängig von zusätzlichen Gefäßrisikofaktoren auftreten.

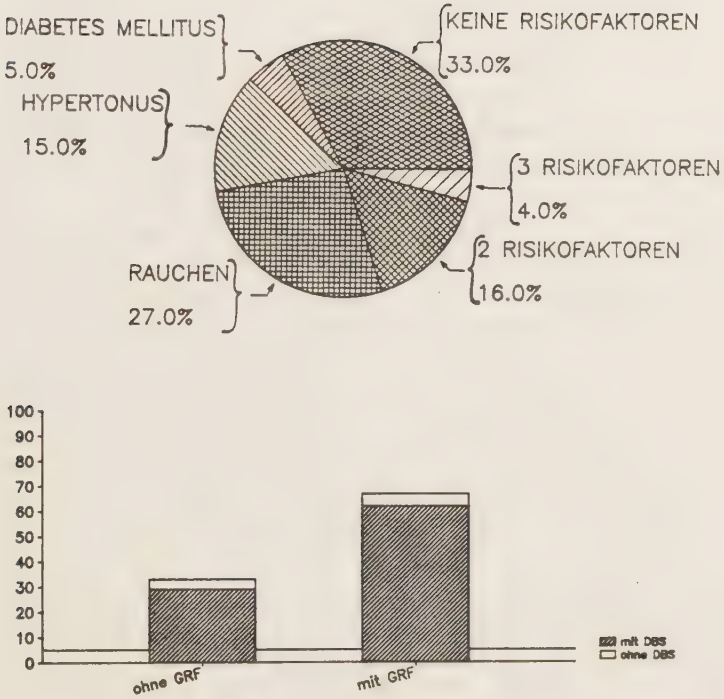

Abbildung 3: Verteilung der Gefäßrisikofaktoren auf die Patienten mit ET. DBS = Durchblutungsstörungen, GRF = Gefäßrisikofaktoren

5.2 Cholesterin und Triglyceride bei Diagnose

Die Werte des Serumcholesterins und der Serumtriglyceride zum Zeitpunkt der Diagnose der ET sind aus den Tabellen 9 und 10 zu ersehen. Es zeigt sich, daß bei den ET-Patienten das Cholesterin unter dem altersentsprechenden Mittelwert von normalen Kontrollen (44) liegt. Auch die Triglyceridwerte liegen im wesentlichen im Normbereich. Damit ist eine Fettstoffwechselstörung als Gefäßrisikofaktor der Gruppe der ET-Patienten insgesamt auszuschliessen.

Tabelle 9: Cholesterinwerte bei Diagnose

	durchschnittliche prozentuale Abweichung vom altersentsprechenden Mittelwert normaler Kontrollen (Frauen)	durchschnittliche prozentuale Abweichung vom altersentsprechenden Mittelwert normaler Kontrollen (Männer)	n (gesamt)
ET	- 3,6 %	- 2,7 %	45
PRT	- 6,7 %	- 17,4 %	9
PV	- 9,6 %	- 0,5 %	22
CML	- 25,5 %	- 51,6 %	10
MPS/IMF	- 33,2 %	- 1,0 %	7

Tabelle 10: Triglyceridwerte bei Diagnose

	<40 mg/dl	Normbereich 40-200 mg/dl	>200 mg/dl (Maximalwert: 405 mg/dl)	Durchschnitt mg/dl	n
ET	-	34 (76%)	11 (24%)	157	45
PRT	-	8 (89%)	1 (11%)	144	9
PV	-	11 (52%)	10 (48%)	229	21
CML	-	9 (90%)	1 (10%)	146	10
MPS/IMF	-	6 (100%)	-	129	6

6. Milz- und Lebergröße

Splenomegalie und Hepatomegalie zählen zu den charakteristischen Befunden bei myeloproliferativen Erkrankungen. Im folgenden werden auch Milz- und Lebergröße bei ET im Vergleich zu den Befunden bei PRT, PV, CML, MPS und IMF besprochen.

Alle Milzgrößenbestimmungen erfolgten sonographisch, die meisten Lebergrößenbestimmungen wurden ebenfalls sonographisch bestätigt.

6.1.1 Milz- und Lebergröße bei Diagnose der ET

33% der ET-Patienten hatten eine Splenomegalie (größter Milzdurchmesser 12 cm oder mehr). 24% der ET-Patienten hatten eine Hepatomegalie (Leberhöhe in MCL mehr als 12 cm).

Tabelle 11: **Milz- und Lebergröße bei ET bei Diagnose**

Leber-größe / Milz-größe	normal (≤ 11 cm)	mäßig vergrößert (12-15 cm)	stark vergrößert (> 15 cm)	Summe
normal (≤12 cm)	29 (57%)	9 (17%)	1 (2%)	39 (76%)
vergrößert (> 12 cm)	5 (10%)	4 (8%)	3 (6%)	12 (24%)
Summe	34 (67%)	13 (25%)	4 (8%)	n = 51

Eine weitere Patientin (Patient 1) wurde zur Zeit der Diagnosestellung wegen Pfortader- und Milzvenenthrombose splenektomiert.

6.1.2 Milzgröße bei essentieller Thrombozythämie im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen)

Im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose kam es bis zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen (im Schnitt nach 1,1 Jahren) zu

keiner weiteren Milzgrößenzunahme oder Zunahme der Splenomegaliehäufigkeit (Tabelle 12).

Tabelle 12: **Milzgröße bei ET zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose.**

Milzgröße bei ET	normal ($\leq$ 11 cm)	mäßig vergrößert (12-15 cm)	stark vergrößert (> 15 cm)	n
Zeitpunkt der Diagnose	34 (67%)	13 (25%)	4 (8%)	51
Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen	36 (74%)	9 (18%)	4 (8%)	49

Es ist eher eine geringe Tendenz zur Verkleinerung der Milz im Verlauf der Erkrankung festzustellen. Die Ursache hierfür könnten thrombembolische Ereignisse der Milzgefäße sein, mit einer Atrophie der Milz durch multiple Infarkte.

6.2 Milz- und Lebergröße bei den Kontrollgruppen bei Diagnose

Milz- und Lebergröße bei PRT

Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem 17 Jahre vor Diagnosestellung eine Splenektomie durchgeführt worden war, waren bei allen anderen Patienten mit PRT Milz und Leber normal groß.

Milz- und Lebergröße bei PV

Von den Patienten mit PV hatten 70% eine Splenomegalie und 44% eine Hepatomegalie. Die Zuordnung dieser Befunde zueinander ist aus der Sechsfeldertafel (Tabelle 13) ersichtlich.

Tabelle 13: **Milz- und Lebergröße bei PV**

Leber- / Milz-größe	normal (≤11 cm)	mäßig vergrößert (12-15 cm)	stark vergrößert (>15 cm)	Summe
normal (≤12 cm)	4 (17%)	9 (39%)	-	13 (56%)
vergrößert (> 12 cm)	3 (13%)	2 (9%)	5 (22%)	10 (44%)
Summe	7 (30%)	11 (48%)	5 (22%)	n = 23

Milz- und Lebergröße bei CML

80% der Patienten mit CML hatten eine Splenomegalie, 53% hatten eine Hepatomegalie. Die Zuordnung der Befunde ist aus der Sechsfeldertafel in Tabelle 14 ersichtlich.

Tabelle 14: **Milz- und Lebergröße bei CML**

Leber- / Milz-größe	normal (≤11 cm)	mäßig vergrößert (12-15 cm)	stark vergrößert (>15 cm)	Summe
normal (≤12 cm)	3 (20%)	4 (27%)	-	7 (47%)
vergrößert (> 12 cm)	-	8 (53%)	-	8 (53%)
Summe	3 (20%)	12 (80%)	-	n = 15

Milz- und Lebergröße bei MPS

Von den 6 Patienten mit myeloproliferativem Syndrom unklarer Zuordnung hatten 4 Patienten (67%) weder eine Splenomegalie noch eine Hepatomegalie. 2 Patienten (33%) hatten ausschließlich eine mäßige Hepatomegalie (bis zu 15 cm Leberhöhe in MCL). Keiner der Patienten hatte ausschließlich eine Splenomegalie.

Milz- und Lebergröße bei IMF

Beide Patienten mit idiopathischer Myelofibrose hatten erwartungsgemäß sowohl eine stark vergrößerte Milz (größter Milzdurchmesser 18 cm bzw. 17 cm) als auch eine stark vergrößerte Leber (bis zu 25 cm bzw. 17 cm Leberhöhe in MCL).

Aus den Tabellen 11 bis 14 ist ersichtlich, daß bei den ET-Patienten wesentlich seltener eine Milzvergrößerung zu finden ist, (nur in 33%), als bei den anderen myeloproliferativen Erkrankungen wie PV (70%), CML (80%) und IMF (100%, 2 Fälle).

7. Thrombozytenzahlen

Für die Diagnose einer ET wurden bisher zur leichteren Abgrenzung gegenüber reaktiven Thrombozytosen sehr hohe Thrombozytenwerte gefordert, im allgemeinen mindestens 800.000/µl oder 1.000.000/µl und mehr (33,34,64,67). Neuerdings werden jedoch deutlich niedrigere Mindestthrombozytenzahlen diskutiert. Die Polyzythämia vera study group z.B. beginnt von 600.000/µl und mehr auszugehen (34). Die bei den Patienten mit ET bei Diagnosestellung und im Verlauf festgestellten Thrombozytenwerte werden im folgenden zusammengefaßt.

7.1 Thrombozytenzahlen bei Diagnose

Der Thrombozytennormbereich wird im allgemeinen mit 140.000 bis 440.000/µl angegeben (59). Im Labor der Medizinischen Poliklinik gilt als oberste Normgrenze 400.000/µl. In der vorliegenden Studie wurden alle Thrombozytenwerte ab 450.000/µl als pathologisch gewertet.

In Abbildung 4 sind die Thrombozytenzahlen der Patienten mit ET und der Kontrollgruppen zum Zeitpunkt der Diagnose zusammengestellt. Der Durchschnittswert der Thrombozyten bei Diagnose betrug 824.000/µl. Die Extremwerte waren 2.900.000/µl und 282.000 /µl. Es ist ersichtlich, daß die Thrombozytenzahlen beim größten Teil der ET-Patienten (60%) bei Diagnosestellung im Bereich 450.000 bis 800.000/µl lagen. Im Verlauf zeigten 77% der Patienten Thrombozytenwerte über 800.000/µl (siehe unten).

Bei 2 Patienten (4%) lagen die Thrombozytenwerte bei Diagnosestellung im Normbereich. In dem einen Fall (Patient 54) (siehe auch Abbildung 5) hatte der erst 33 Jahre alte Patient Durchblutungsstörungen der Finger mit Spitzengangrän ohne erkennbare Gefäßrisikofaktoren. Er entwickelte erst später Thrombozytenwerte bis zu 906.000/µl. In dem anderen Fall (Patient 53) lagen Durchblutungsstörungen der Beinarterien, Koronarien, cerebrale Zirkulationsstörungen, periphere Mikrozirkulationsstörungen und Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt vor. Auch hier traten Thrombozytenwerte bis zu 840.000/µl erst im Verlauf auf. In beiden Fällen ergab sich der Verdacht auf eine ET aus der klinischen Symptomatik bei Fehlen von Gefäßrisikofaktoren. Die Sicherung der Diagnose erfolgte dann zunächst durch die Knochenmarkshistologie, bzw. die Knochenmarkszytologie und charakteristisches Aggregationsverhalten der Thrombozyten in vitro, sowie schließlich durch den Verlauf.

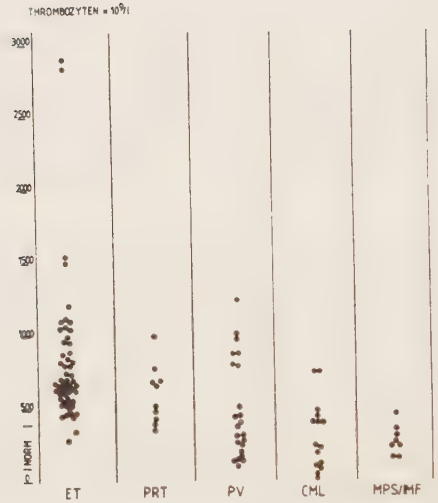

Abbildung 4: Thrombozytenzahlen bei Diagnose bei ET, PRT, PV, CML und MPS/IMF im Vergleich

Eine quantitative Darstellung des Verteilungsmusters der Thrombozytenzahlen ist in Tabelle 15 zu sehen.

Tabelle 15: Verteilungsmuster der Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Diagnose	Anzahl der Patienten Thrombozytenzahlen unter $100x10^9/l$	Normbereich $100-400x10^9/l$	$400-800x10^9/l$	$800-1000x10^9/l$	$1000-2000x10^9/l$	über $2000x10^9/l$	Gesamtzahl d.Patienten
essentielle Thrombozythämie	-	2 (4%)	32 (58%)	10 (18%)	9 (16%)	2 (4%)	55
persistierende reaktive Thrombozytose	-	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)	-	-	10
Polyzythämia vera	-	12 (52%)	5 (22%)	4 (17%)	2 (9%)	-	23
chronische myeloische Leukämie	2 (13%)	6 (40%)	7 (47%)	-	-	-	15
myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung einschließlich idiopathischer Myelofibrose	-	7 (88%)	1 (12%)	-	-	-	8

In Tabelle 16 sind die Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen der ET-Patienten und der Kontrollgruppen zum Zeitpunkt der Diagnose dargestellt.

Tabelle 16: Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen bei Diagnose

ET	824.000/µl	n = 55
PRT	605.000/µl	n = 10
PV	489.000/µl	n = 23
CML	323.000/µl	n = 15
MPS/IMF	279.000/µl	n = 8

Es zeigt sich, daß die ET mit 824.000/µl Thrombozyten zum Zeitpunkt der Diagnose den höchsten Durchschnittswert hat, gefolgt von der PRT mit 605.000/µl und der PV mit 489.000/µl. Die Durchschnittswerte bei der CML und dem MPS bzw. IMF liegen insgesamt gesehen im Normbereich.

7.2 Thrombozytenzahlen im Verlauf

7.2.1 Zeitintervall vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahl

Verlaufsbeobachtungen waren bei 53 Patienten möglich. Der Verlauf der ET war in 42 Fällen durch einen langsamen Anstieg der Thrombozytenzahlen gekennzeichnet. Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 5 zu sehen. Bei den übrigen 11 Patienten erfolgte ein initial rascher Anstieg der Thrombozytenzahlen. Die erreichte Höhe der Thrombozytenzahl blieb trotz einiger Schwankungen im weiteren Verlauf weitgehend konstant.

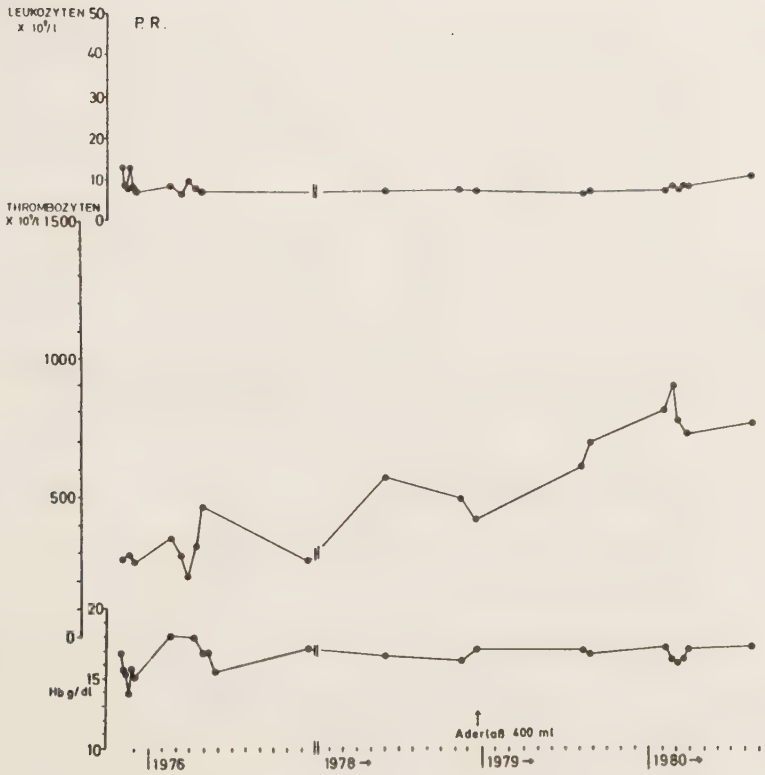

Abbildung 5: Verlauf von Thrombozyten- und Leukozytenzahlen und Hb bei Patient 54. Acetylsalicylsäuretherapie (wechselnde Dosierung): von März bis Dezember 1976, ab Dezember 1978.

In Abbildung 5 ist zu sehen, daß trotz einiger Schwankungen ein kontinuierlicher Anstieg der Thrombozytenzahlen auf das ca. Dreifache (906.000/µl) des Wertes bei Diagnosestellung (282.000/µl) stattfand.
Dieser Patient zeigte bereits Durchblutungsstörungen als seine Thrombozytenwerte noch im Normbereich lagen.

In 19% der Fälle fand sich das Maximum der Thrombozytenzahlen direkt bei Aufnahme. In 29% der Fälle war innerhalb des ersten Monats nach Klinikvorstellung ein deutlicher Anstieg der Plättchenzahlen zu beobachten, in 14% innerhalb der ersten drei Monate und in den restlichen 38% zu irgendeinem Zeitpunkt im weiteren Verlauf (4 Monate bis 5,5 Jahre).

Bei 2 Patienten war noch keine Verlaufsbeobachtung möglich, um Aussagen über das Verhalten der Thrombozytenzahlen treffen zu können.

Insgesamt dauerte es durchschnittlich 1,1 Jahre ab Diagnosestellung, bis die Plättchenzahlen ihr Maximum erreicht hatten.

7.2.2 Maximale Thrombozytenzahlen

In Tabelle 17 ist eine Übersicht über die Entwicklung der Thrombozytenzahlen bei ET dargestellt.

Tabelle 17: Übersicht über die Entwicklung der Thrombozytenzahlen

Thrombozyten x 10^9/l	400	400-800	800-1000	1000-2000	2000	n
Erstvorstellung	2 (4%)	32 (58%)	10 (18%)	9 (16%)	2 (4%)	55
Maximum	-	12 (23%)	16 (29%)	22 (42%)	3 (6%)	53

Aus Tabelle 17 ist zu ersehen, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit ET die Thrombozytenzahlen im Verlauf der Erkrankung ansteigen.

Die Verteilung der maximalen Thrombozytenzahlen bei ET geht aus Abbildung 6 hervor. Der Durchschnitt der maximalen Thrombozytenzahlen beträgt 1.165.000/µl. Die Extremwerte sind 481.000/µl und 2.975.000/µl. Zum Vergleich sind die maximalen Thrombozytenwerte der Patienten mit PRT, PV, CML und MPS bzw. IMF aufgetragen.

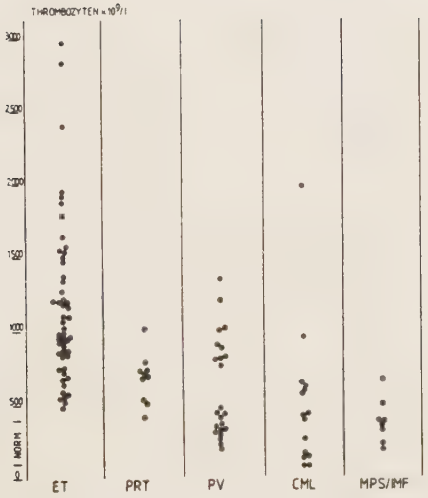

Abbildung 6: maximale Thrombozytenzahlen bei ET, PRT, PV, CML und MPS/IMF im Vergleich

Eine quantitative Darstellung des Verteilungsmusters der maximalen Thrombozytenzahlen ist in Tabelle 18 zu sehen.

Tabelle 18: **Verteilungsmuster der maximalen Thrombozytenzahlen**

Diagnose	Anzahl der Patienten mit Thrombozytenzahlen unter $100x10^9/l$	Normbereich $100-400x10^9/l$	$400-800x10^9/l$	$800-1000x10^9/l$	$1000-2000x10^9/l$	über $2000x10^9/l$	Gesamtzahl d.Patienten
essentielle Thrombozythämie	-	-	12 (23%)	16 (29%)	22 (42%)	3 (6%)	53
persistierende reaktive Thrombozytose	-	1 (10%)	8 (80%)	1 (10%)	-	-	10
Polyzythämia vera	-	10 (43%)	6 (26%)	5 (22%)	2 (9%)	-	23
chronische myeloische Leukämie	2 (13%)	5 (33%)	6 (40%)	1 (7%)	1 (7%)	-	15
myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung einschließlich idiopathischer Myelofibrose	-	6 (75%)	2 (25%)	-	-	-	8

In Tabelle 19 sind die Durchschnittswerte der maximalen Thrombozytenzahlen der ET-Patienten und Kontrollgruppen dargestellt.

Tabelle 19: Durchschnittswerte der maximalen Thrombozytenzahlen

	Durchschnittswert	Anstieg in % gegenüber dem Diagnosezeitpunkt	n
ET	1.165.000/µl	41%	53
PRT	668.000/µl	10%	10
PV	597.000/µl	22%	23
CML	404.000/µl	24%	15
MPS/IMF	358.000/µl	28%	8

Wie aus Abbildung 6 und den Tabellen 18 und 19 hervorgeht, findet sich bei der ET nicht nur der höchste Durchschnittswert der maximalen Thrombozytenzahlen, sondern mit 41% auch der stärkste prozentuale Anstieg gegenüber dem Diagnosezeitpunkt. Demgegenüber ist der Anstieg der Thrombozytenzahlen bei der PRT, PV, CML, IMF und dem MPS mit 10% bis 28% wesentlich geringer ausgeprägt. Das bedeutet, daß die Proliferation der Thrombozyten und Megakaryozyten bei ET im Durchschnitt wesentlich stärker ausgeprägt ist, als bei den anderen myeloproliferativen Erkrankungen.

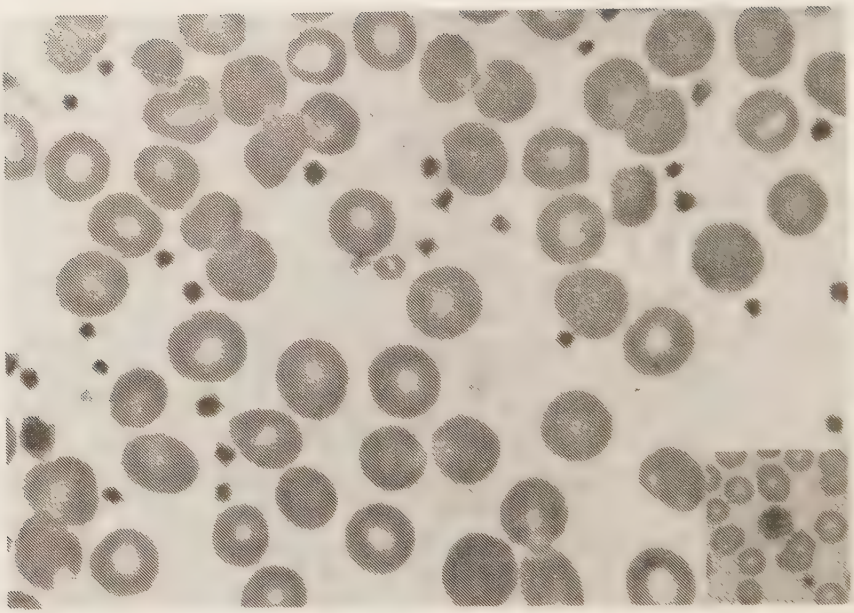

Abbildung 7: Peripheres Blutbild mit Thrombozytose und Thrombozytenpolymorphie (Giemsa; x1000).Der Bildausschnitt rechts unten zeigt einen Riesenthrombozyten (Giemsa; x 500).

Abbildung 7 zeigt ein besonders typisches Blutbild eines Patienten mit ET, aus dem die hohe Zelldichte und Polymorphie (besonders die unterschiedliche Größe) der Thrombozyten zu erkennen sind.
Der Bildausschnitt rechts unten zeigt einen Riesenthrombozyten, wie er bei ET öfters gefunden wird.

8. Leukozytenzahlen

Laut Literaturangaben ist die Leukozytenzahl bei ET in ca. 40% (33,34) erhöht. Es wurden deshalb die Leukozytenzahlen der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahl) untersucht. Dabei wurde vom Normbereich des Labors der Medizinischen Poliklinik ausgegangen: 4.500 bis 9.500/µl. Zum Ausschluß fraglicher Werte wurde ein Sicherheitsbereich von 5% (entspricht 500 Leukozyten/µl) erlaubt, und im folgenden werden nur sicher erhöhte Leukozytenwerte (10.000/µl und mehr) gewertet.

8.1 Leukozytenzahlen bei Diagnose

Eine quantitative Aufschlüsselung der Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung findet sich in Tabelle 20. Dabei werden die Leukozytenwerte bei ET den Werten der Kontrollgruppen (PRT, PV, CML und MPS bzw. IMF) gegenübergestellt. Es ergibt sich, daß etwa 40 von 53 (76%) der ET-Patienten bei Diagnosestellung erhöhte bis deutlich erhöhte Leukozytenwerte hatten. Ähnliche Werte ergaben sich auch für die Patienten mit PRT und den anderen myeloproliferativen Erkrankungen mit Ausnahme der CML, die definitionsgemäß in allen Fällen eine ausgeprägte Leukozytenvermehrung zeigt.

Aus Tabelle 20 ist ersichtlich, daß bei der ET eine mäßiggradige Leukozytose vor allem im Bereich von 10-15 x 10^9/l vorliegt. In der Mehrzahl der Fälle liegt somit eine Mitbeteiligung der granulozytären Zellreihe vor. Insgesamt ist die Leukozytose mit einem Durchschnittswert von 12.700/µl bei der ET nicht wesentlich anders ausgeprägt, als bei den Fällen mit PRT (12.300/µl), PV (12.400/µl) und MPS bzw. IMF (12.800/µl). Daß die CML mit 103.000/µl einen wesentlich höheren Durchschnittswert zeigt, ist zu erwarten.

Tabelle 20: **Verteilungsmuster der Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung**

Diagnose	Anzahl der Patienten Normbereich 4-10x10^9/l	10-15x10^9/l	15-20x10^9/l	20-100x10^9/l	über 100x10^9/l	Gesamtzahl der Patienten
essentielle Thrombozythämie	13 (24%)	26 (49%)	10 (19%)	4 (8%)	-	53
persistierende reaktive Thrombozytose	3 (30%)	-	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)	10
Polyzythämia vera	8 (34%)	11 (48%)	2 (9%)	2 (9%)	-	23
chronisch myeloische Leukämie	-	1 (6%)	-	7 (47%)	7 (47%)	15
myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung einschließlich idiopathischer Myelofibrose	2 (25%)	5 (63%)	-	1 (12%)	-	8

Die Durchschnittswerte der Leukozytenzahlen aller Patienten der jeweiligen Gruppen bei Diagnosestellung sind in Tabelle 21 zusammengefaßt.

Tabelle 21: **Durchschnittswerte der Leukozytenzahlen**

ET	12.700/µl	n = 53
PRT	12.300/µl	n = 10
PV	12.400/µl	n = 23
CML	103.000/µl	n = 15
MPS/IMF	12.800/µl	n = 8

8.2 Leukozytenzahlen im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen)

Tabelle 22: **Durchschnittswerte der Leukozytenzahlen im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen)**

ET	12.000/µl	n = 52
PRT	13.300/µl	n = 9
PV	12.600/µl	n = 23
CML	89.200/µl	n = 13
MPS/IMF	13.400/µl	n = 8

Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Leukozytenzahlen im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen). Aus Tabelle 23 geht hervor, daß sich die Leukozytenzahlen im Verlauf nicht wesentlich geändert haben. Auch der Anteil der Patienten im Leukozytenbereich von 10 - 15 x 10^9/l ist nahezu unverändert geblieben. Der Leukozytenabfall bei CML ist therapiebedingt.

Tabelle 23: **Verteilungsmuster der Leukozytenzahlen im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenwerte)**

Diagnose	Anzahl der Patienten Normbereich $4\text{-}10\times10^9/l$	$10\text{-}15\times10^9/l$	$15\text{-}20\times10^9/l$	$20\text{-}100\times10^9/l$	über $100\times10^9/l$	Gesamtzahl der Patienten
essentielle Thrombozythämie	16 (31%)	24 (47%)	7 (14%)	4 (8%)	-	51
persitierende reaktive Thrombozytose	3 (33%)	3 (33%)	2 (23%)	1 (11%)	-	9
Polyzythämia vera	7 (30%)	11 (48%)	1 (4%)	4 (18%)	-	23
chronisch myeloische Leukämie	2 (16%)	-	-	6 (46%)	5 (38%)	13
myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung einschließlich idiopathischer Myelofibrose	2 (25%)	4 (50%)	1 (13%)	1 (12%)	-	8

9. Differentialblutbild bei Diagnose

9.1 "Linksverschiebung"

Nach den Beobachtungen der Literatur besteht bei allen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen eine Granulozytose mit einer Vermehrung der Stabkernigen (5% oder mehr) und weiterer granulozytärer Vorstufen. Im folgenden wurde deshalb untersucht, bei wie vielen der ET-Patienten eine Vermehrung der Stabkernigen und das Auftreten weiterer granulozytärer Vorstufen vorliegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: **Grad der Linksverschiebung**

	≥5% Stabkernige	weitere Vorstufen	normales Differentialblutbild	n
ET	11 (23%)	4 (8%)	34 (69%)	49
PRT	5 (50%)	-	5 (50%)	10
PV	4 (17%)	3 (13%)	16 (70%)	23
CML	-	15 (100%)	-	15
MPS/IMF	1 (13%)	3 (37%)	4 (50%)	8

In Tabelle 24 ist zu sehen, daß eine "Linksverschiebung" der granulozytären Zellreihe bei der ET bei 15 von 49 Patienten (31%) beobachtet wurde. Eine Vermehrung der Stabkernigen fand sich auch bei den Patienten mit PRT. Im Gegensatz zur PRT zeigten 8% der ET-Patienten weitere granulozytäre Vorstufen. Bei der PV fand sich ein ähnliches Differentialblutbild wie bei der ET.

9.2 Lymphozyten

Nachdem sowohl bei der ET als auch bei der PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF eine absolute Vermehrung der Granulozyten vorliegt, ist in der Mehrzahl der Fälle eine relative Lymphopenie zu erwarten.

Eine relative Lymphozytose, d.h. mehr als 45% Lymphozyten, lag dementsprechend weder bei den Patienten mit ET noch bei den Patienten mit PRT, PV, CML und MPS bzw. IMF vor.

In Ergänzung zu Tabelle 24 zeigt Tabelle 25 bei wieviel Patienten mit ET, PRT, PV, CML und MPS bzw. IMF eine relative Lymphopenie vorliegt.

Tabelle 25: Relative Lymphopenie (weniger als 25% Lymphozyten)

ET	38 (78%)	n= 49
PRT	8 (80%)	n= 10
PV	15 (65%)	n= 23
CML	14 (93%)	n= 15
MPS/IMF	5 (63%)	n= 8

Entsprechend der absoluten Vermehrung der Granulozyten zeigten alle fünf Erkrankungen mit 63% bis 93% eine relative Lymphopenie (Tabelle 25).

10. Hämoglobin bei Diagnose

Zur Abgrenzung der ET gegenüber der PV ist die Erythrozytenmasse und damit der Hb-Wert, der bei der PV definitionsgemäß erhöht ist, wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium.

Als Normbereich des Labors der Medizinischen Poliklinik gilt bei den Männern: 14-18 g/dl, bei den Frauen: 12-16 g/dl.

Tabelle 26 gibt eine Übersicht über die Hb-Werte bei ET und Kontrollgruppen.

Tabelle 26: **Übersicht über den Hb-Wert**

	unter Norm-bereich	im Norm-bereich	über Norm-bereich	Durchschnitt Frauen g/dl	Durchschnitt Männer g/dl	n
ET	8 (15%)	35 (70%)	8 (15%)	14,6	15,3	51
PRT	5 (50%)	5 (50%)	-	11,4	14,2	10
PV	-	1 (4%)	22 (96%)	18,6	19,8	23
CML	7 (47%)	8 (53%)	-	12,8	11,5	15
MPS/IMF	3 (37%)	4 (50%)	1 (13%)	10,4	15,7	8

Wie in Tabelle 26 zu sehen, zeigt die ET gegenüber der PV, bei der der Hb-Wert definitionsgemäß (hier bei 96%) erhöht ist, in der Mehrzahl der Fälle (70%) einen Hb-Wert, der im Normbereich liegt, bzw. bei 8 Patienten (15%) sogar erniedrigt ist. Dementsprechend liegen die Hb-Durchschnittswerte bei der ET für Frauen und Männer im Normbereich.

11. LDH bei Diagnose

Die LDH steigt bei vermehrtem Zellumsatz an und ist bei chronisch myeloproliferativen Erkrankungen, insbesondere der CML, charakteristischerweise erhöht. Bei den ET-Patienten fand sich bei 7 (24%) von 29 Patienten, bei denen die LDH bestimmt worden war, ein erhöhter LDH-Wert (Tabelle 27).

Tabelle 27: LDH-Werte bei Diagnose

	<120 U/l	Normbereich 120-240 U/l	>240 U/l	Durchschnitt U/l	n
ET	-	22 (76%)	7 (24%)	221	29
PRT	1 (17%)	4 (66%)	1 (17%)	156	6
PV	1 (8%)	10 (84%)	1 (8%)	170	12
CML	-	1 (14%)	6 (86%)	554	7
MPS/IMF	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)	211	6

Bei der CML war die LDH bei fast allen Patienten erhöht. Bei der PRT, PV und dem MPS bzw. IMF war die LDH bei 17% bis 33% der Patienten erhöht.

12. Kalium bei Diagnose

Bei erhöhten Thrombozytenwerten und insbesondere bei pathologisch veränderten Thrombozyten wird häufig eine "Pseudohyperkaliämie" beobachtet (21).

In Tabelle 28 ist eine Übersicht über die Serumkaliumwerte bei den Patienten mit ET und den Kontrollgruppen dargestellt.

Tabelle 28: **Kaliumwerte bei Diagnose**

	Normbereich ≤ 5,0 mg/dl	> 5,0 mg/dl	Durchschnitt mg/dl	n
ET	36 (78%)	10 (22%)	4,7	46
PRT	9 (90%)	1 (10%)	4,6	10
PV	18 (78%)	5 (22%)	4,6	23
CML	14 (100%)	-	4,2	14
MPS/IMF	7 (100%)	-	4,4	7

Die ET und PV zeigten mit 22% der Fälle am häufigsten erhöhte Serumkaliumwerte, wie in Tabelle 28 dargestellt. Im Gegensatz zu Literaturberichten fand sich bei den CML-Patienten in keinem Fall eine Pseudohyperkaliämie (8).

13. Kreatinin

Ein Anstieg des Kreatinins im Verlauf der ET könnte ein Hinweis auf Mikrozirkulationsstörungen der Niere sein. Die Kreatininwerte wurden deshalb bei den Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenwerte) bestimmt und werden im folgenden im Vergleich zu den Werten der Patienten mit PRT und den anderen myeloproliferativen Erkrankungen dargestellt (Tabellen 29 und 30).

13.1 Kreatinin bei Diagnose

Tabelle 29 zeigt die Kreatininwerte bei Diagnose. 31% der ET-Patienten hatten demnach eine eingeschränkte Nierenfunktion (Stadium der kompensierten Retention). Dieser Anteil lag deutlich höher als bei den Patienten mit anderen myeloproliferativen Erkrankungen.

Tabelle 29: **Kreatininwerte bei Diagnose**

	Normbereich ≤1,3 mg/dl	> 1,3 mg/dl	Durchschnitt mg/dl	n
ET	36 (69%)	16 (31%)	1,3	52
PRT	7 (70%)	3 (30%)	1,3	10
PV	19 (86%)	3 (14%)	1,1	22
CML	13 (93%)	1 (7%)	1,0	14
MPS/IMF	7 (100%)	-	1,1	7

13.2 Kreatinin im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen)

In Tabelle 30 sind die Kreatininwerte zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen dargestellt. Kreatininwerte im Verlauf lagen bei 35 ET-Patienten vor.

Tabelle 30: **Kreatininwerte zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen**

	Normbereich ≤1,3 mg/dl	>1,3 mg/dl	Durchschnitt mg/dl	n
ET	23 (66%)	12 (34%)	1,5	35
PRT	6 (86%)	1 (14%)	1,1	7
PV	8 (67%)	4 (33%)	1,2	12
CML	8 (100%)	-	1,1	8
MPS/IMF	5 (100%)	-	1,2	5

Während der Anteil von ET-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Verlauf nahezu unverändert blieb (34%), fand sich bei den ET-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine deutliche Zunahme der Nierenfunktionseinschränkung. Im Gegensatz hierzu blieben die Kreatinindurchschnittswerte der Kontrollgruppen im Normbereich. Die Zunahme der Nierenfunktionseinschränkung (Zunahme des Kreatinindurchschnittswertes von 1,3 auf 1,5 mg/dl im Verlauf) könnte somit ein Hinweis auf ET-bedingte Mikrozirkulationsstörungen der Niere und/oder thrombotische Komplikationen im Bereich größerer Nierenarterien sein.

14. Harnsäure bei Diagnose

Bei den myeloproliferativen Erkrankungen ist das Vorliegen einer Hyperurikämie als Ausdruck des gesteigerten Nukleoproteinstoffwechsels bekannt. Es wurde deshalb untersucht, wie ausgeprägt die Hyperurikämie bei den ET-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen war (Tabelle 31).

Als Normbereich gilt bei den Männern: $\leq 6{,}6$ mg/dl, bei den Frauen: $\leq 6{,}1$ mg/dl.

Tabelle 31: **Harnsäurewerte bei Diagnose**

	in Norm	über Norm	Durchschnitt Frauen mg/dl	Durchschnitt Männer mg/dl	n
ET	32 (71%)	13 (29%)	5,4	6,2	45
PRT	7 (87%)	1 (13%)	4,6	6,0	8
PV	14 (64%)	8 (36%)	6,1	6,0	22
CML	6 (50%)	6 (50%)	5,7	7,0	12
MPS/IMF	4 (57%)	3 (43%)	10,4	6,1	7

In Tabelle 31 ist zu sehen, daß eine Hyperurikämie bei etwa einem Drittel der Patienten mit ET vorlag. Bei den Patienten mit PRT wurde eine Hyperurikämie nur bei einem Patienten beobachtet. Von den anderen myeloproliferativen Erkrankungen bestand eine Hyperurikämie am häufigsten (50%) bei der CML.

15. Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP)

Bei den chronisch myeloproliferativen Erkrankungen werden charakteristische Veränderungen der ALP beobachtet. Während bei der CML die ALP charakteristischerweise erniedrigt ist, ist sie bei der PV meist erhöht. Es war deshalb von Interesse, das Verhalten der ALP bei der ET festzustellen.

Eine ALP-Bestimmung erfolgte bei 41 der ET-Patienten. Die Resultate sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Übersicht über das Verhalten der ALP

	Normbereich			
	< 30	30 - 100	> 100	n
ET	7 (17%)	18 (44%)	16 (39%)	41
PV	2 (13%)	5 (33%)	8 (54%)	15
CML	11 (100%)	-	-	11
MPS/IMF	-	6 (100%)	-	6

Wie aus Tabelle 32 ersichtlich, bewegt sich die ALP bei der ET in der Mehrzahl der Fälle im Normbereich, im Gegensatz zur CML, bei der erwartungsgemäß die ALP bei allen Patienten erniedrigt war oder zur PV, bei der die ALP in der Mehrzahl der Fälle (54%)

erhöht war. Bei 16 von 41 Patienten mit ET (39%) war die ALP erhöht, bei 7 (17%) erniedrigt.

Die ALP bei PRT wurde nur bei einem Patienten bestimmt und war bei diesem erhöht.

16. Gerinnungsstatus

Die Bestimmung von Blutungszeit und Aggregationsverhalten der Thrombozyten erlaubt Rückschlüsse auf die Thrombozytenfunktion. Die fehlende Korrelation der Symptomatik mit der Thrombozytenzahl bei den ET-Patienten weist darauf hin, daß die Ursache der Durchblutungsstörungen bei diesen Patienten eher in einer Störung der Thrombozytenfunktion als in abnormalen Thrombozytenzahlen zu suchen ist. Auch die vermehrte Blutungsneigung bei einem Teil der ET-Patienten weist auf eine Funktionsanomalie der Thrombozyten bei diesen Patienten hin. Es wurden deshalb zunächst die Blutungszeit und das Aggregationsverhalten nach der Methode von Breddin (7) bestimmt und ergänzend die Viskosität und die Prothrombinzeit (Quick) untersucht.

16.1 Blutungszeit

Die Blutungszeit wurde bei 32 ET-Patienten bestimmt. Ergänzend erfolgten Bestimmungen bei den Kontrollgruppen (Tabelle 33).

In Übereinstimmung mit Literaturberichten (14,35) wurde nur bei 6 Patienten mit ET eine verlängerte Blutungszeit gefunden. Von diesen 6 Patienten hatte nur einer eine Blutungsanamnese. Auch bei den Kontrollgruppen lag die Blutungszeit in der großen Mehrzahl im Normbereich.

Tabelle 33: Übersicht über die Ergebnisse der Blutungszeit

	Normbereich ≤ 6'	> 6'	n
ET	26 (81%)	6 (19%)	32
PRT	5 (83%)	1 (17%)	6
PV	12 (86%)	2 (14%)	14
CML	6 (75%)	2 (25%)	8
MPS/IMF	4 (100%)	-	4

16.2 Plättchenaggregationstest nach Breddin (PAT)

Bei 40 Patienten mit ET und 13 Patienten mit PV wurde die Thrombozytenaggregation nach Breddin bestimmt (Tabelle 34).

Bei 32 ET-Patienten (80%) und bei 11 PV-Patienten (85%) wurde eine deutlich bis ausgeprägt gesteigerte Thrombozytenaggregation gefunden.

Tabelle 34: Ergebnisse des PAT

	Normbereich I-II	III-V	n
ET	8 (20%)	32 (80%)	40
PV	2 (15%)	11 (85%)	13

Jedoch war der PAT auch bei zwei Patienten mit PRT, bei denen dieser Test durchgeführt wurde, pathologisch.

Insgesamt ergibt sich durch diese Bestimmungen ein Hinweis auf eine gestörte Thrombozytenfunktion, die für die Durchblutungsstörungen bei ET verantwortlich sein könnte.

Weitere Untersuchungen zur Thrombozytenaggregation bei ausgewählten Patienten aus dem vorliegenden Krankengut mit ET wurden im Rahmen einer anderen Dissertation durchgeführt und beschrieben (3).

16.3 Viskosität

Die Viskosität wurde bei 31 Patienten mit ET und bei 16 Patienten mit PV bestimmt (Tabelle 35).

Als Normbereich gilt bei den Männern: 4,8-6,5 cps, bei den Frauen: 3,2-4,8 cps

Tabelle 35: **Übersicht über die Viskosität**

	unter dem Norm-bereich	im Norm-bereich	über dem Norm-bereich	n
ET	5 (16%)	21 (68%)	5 (16%)	31
PV	2 (12,5%)	2 (12,5%)	12 (75%)	16

Bei den Patienten mit ET liegt, wie in Tabelle 35 zu sehen, die Viskosität bei 21 Fällen (68 %), also der Mehrzahl, im Normbereich. Bei der PV hingegen ist die Viskosität in 76 % der Fälle erhöht. Da die Viskosität eine lineare Korrelation zu den Bestandteilen des roten Blutbildes zeigt (66), ist die Erhöhung der Viskosität bei der PV hierdurch zu erklären. Ebenso ist es dadurch verständlich, daß bei der ET die Viskosität überwiegend im Normbereich liegt (siehe auch Diskussion Seite 99).

16.4 Quick

Die Bestimmungen erfolgten, um eine Tendenz zu pathologisch erniedrigten Quickwerten als Ursache für Hämorrhagien bei ET auszuschließen.

Der Quickwert wurde bei 49 ET-Patienten und bei den Kontrollgruppen bestimmt (Tabelle 36).

Tabelle 36: Übersicht über die Quickwerte

	< 65 %	Grenzbereich 65 - 69 %	Normbereich > 69 %	n
ET	5 (10%)	4 (8%)	40 (82%)	49
PRT	1 (11%)	2 (22%)	6 (67%)	9
PV	3 (14%)	3 (14%)	16 (72%)	22
CML	1 (10%)	1 (10%)	8 (80%)	10
MPS/IMF	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)	6

Aus Tabelle 36 ist ersichtlich, daß der Quickwert bei 40 von 49 Patienten mit ET (82%), wie bei den übrigen Erkrankungen in der Mehrzahl der Fälle (mit 50% bis 80%) normal war.

17. Aufschlüsselung von Symptomen und wichtigsten Befunden bei ET bei maximalen Thrombozytenwerten unter bzw. über 1.000.000/µl

Im Hinblick auf die zur Zeit übliche Definition der ET durch eine Erhöhung der Thrombozytenzahlen auf 1 Mio./µl oder mehr war es von Interesse festzustellen, ob sich die ET-Patienten mit maximalen Thrombozytenwerten von weniger als 1 Mio./µl von denen mit mehr als 1 Mio./µl unterscheiden.

Alle Patienten mit ET (n = 53) wurden in 2 Gruppen unterteilt, mit maximalen Thrombozytenwerten unter bzw. mit 1.000.000/µl und mit maximalen Thrombozytenwerten über 1.000.000/µl. Bei diesen beiden Gruppen wurden die wichtigsten Befunde (Symptomatik, Leukozyten, Hb, Kreatinin, ALP, PAT, Splenomegalie) verglichen, um zu sehen, ob die beiden Gruppen unterschiedliche Charakteristika zeigen (Tabelle 37).

Beide Gruppen wiesen etwa gleich häufig Störungen der Makro- und Mikrozirkulation sowie Blutungen auf. 4 der 5 Patienten, die keine Symptomatik zeigten, hatten maximale Thrombozytenwerte unter 1.000.000/µl. Der Leukozytendurchschnittswert ist bei den Patienten mit maximalen Thrombozytenzahlen über 1.000.000/µl mit 13.8 x 10^9/l etwas höher als bei der Vergleichsgruppe (11.7 x 10^9/l). Der Hb-Durchschnittswert fiel mit 14 g/dl bei den Frauen mit maximalen Thrombozytenwerten über 1.000.000/µl geringer aus, als bei der Vergleichsgruppe (15,3 g/dl). Der Kreatinindurchschnittswert war bei beiden Gruppen gleich hoch. Eine Splenomegalie fand sich ebenfalls etwa gleich häufig in beiden Gruppen. Die ALP war bei maximalen Thrombozytenwerten unter bzw. mit 1.000.000/µl häufiger normal (52%) als bei der Vergleichsgruppe. Der PAT war jedoch bei maximalen Thrombozytenwerten über 1.000.000/µl häufiger normal (33%) als bei der Vergleichsgruppe (9%).

Zusammenfassend kann aufgrund des Vergleichs geschlossen werden, daß sich die ET-Patientengruppen mit maximalen Thrombozytenzahlen von weniger und von mehr als 1 Mio./µl nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Tabelle 37: **Aufschlüsselung der Befunde bei ET in 2 Gruppen (maximale Thrombozytenzahl unter bzw. mit 1.000.000/µl und maximale Thrombozytenzahl über 1.000.000/µl)**

		maximale Thrombozyten-zahl ≤ 1.000.000/µl n = 28	maximale Thrombozyten-zahl > 1.000.000/µl n = 25
Symptomatik		86 %	96 %
Mikrozirkulationsstörungen		20 (71%)	20 (80%)
Makrozirkulationsstörungen		15 (54%)	16 (64%)
Blutungen		3 (11%)	2 (8%)
keine Symptomatik		4 (14%)	1 (4%)
Leukozytendurchschnittswert bei Diagnose x 10^9/l		11.7	13.8
Durchschnittswert bei Diagnose Hb g/dl			
	Frauen	15,3	14,1
	Männer	15,5	15,0
Kreatinindurchschnittswert bei Diagnose mg/dl		1,3	1,4
Splenomegalie		8 (29%)	6 (24%)
ALP (n = 41)	normal	11 (52%)	7 (35%)
	erhöht	8 (38%)	8 (40%)
	erniedrigt	2 (10%)	5 (25%)
PAT (n = 40)	normal	2 (9%)	6 (33%)
	pathologisch	20 (91%)	12 (67%)

Abkürzungen: ALP = alkalische Leukozytenphosphatase
PAT = Plättchenaggregationstest nach Breddin

18. Ergebnisse der Knochenmarksuntersuchungen

18.1 Knochenmarksuntersuchungen bei der essentiellen Thrombozythämie

Eine Knochenmarksuntersuchung wurde bei 52 Patienten mit ET durchgeführt. Bei 44 Patienten (79%) wurden eine oder mehrere Knochenmarksbiopsien, bei 29 Patienten (56%) eine Knochenmarksaspiration durchgeführt. Bei 3 Patienten wurde das Knochenmark auf Wunsch der Patienten nicht untersucht.

Megakaryopoese, Granulopoese, Erythropoese

In 50 von 52 Fällen fand sich eine deutlich bis stark vermehrte Megakaryopoese. Zur Abgrenzung gegenüber den anderen myeloproliferativen Erkrankungen wurde die Granulopoese und Erythropoese bei diesen 50 Patienten untersucht. Die Resultate sind in Tabelle 38 zusammengefaßt.

Tabelle 38: **Granulopoese und Erythropoese bei ET (n = 50, Megakaryopoese in allen Fällen vermehrt)**

Erythropoese \ Granulopoese	normal	gesteigert	vermindert	Summe
normal	16 (32%)	6 (12%)	-	22 (44%)
gesteigert	2 (4%)	9 (18%)	1 (2%)	12 (24%)
vermindert	3 (6%)	8 (16%)	5 (10%)	16 (32%)
Summe	21 (42%)	23 (46%)	6 (12%)	n = 50

Bei den beiden Patienten ohne gesteigerte Megakaryopoese waren bei einem Patienten (Patient 48) die Megakaryopoese, Granulopoese und Erythropoese unauffällig. Bei diesem Patienten wurde die

Diagnose bei über drei Jahre ohne ersichtlichen Grund bestehender Thrombozytose gestellt. Eine erhöhte ALP wurde als weiterer Hinweis auf ein MPS gewertet.

Bei dem anderen Patienten (Patient 13) waren Megakaryopoese, Granulopoese und Erythropoese trotz stark erhöhter Thrombozyten (bis zu 970.000/µl) zum Zeitpunkt der Knochenmarksentnahme vermindert. Es ist auffällig, daß dieser Patient vor allem hämorrhagische Komplikationen (rezidivierende Epistaxis, Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt) zeigte.

In 23 Fällen (46%) lag eine gesteigerte Granulopoese vor, was entsprechend der Leukozytose bei 40 ET-Patienten (76%) (siehe Tabelle 20) die Mitbeteiligung der Granulopoese am myeloproliferativen Prozeß zeigt.

Histologische Diagnose

Tabelle 39 zeigt eine Aufschlüsselung nach histologischen Diagnosen der 44 Fälle mit ET, bei denen eine Knochenmarkshistologie gemacht wurde.

Tabelle 39: Histologische Diagnosen bei ET

histologische Diagnose	n = 44
megakaryozytäre Myelose (MM)	27
granulozytenreiche Form der MM (CMGM nach Burkhardt)	9
Polyzythämia vera (PV)	4
chronisch myeloproliferative Erkrankung (nicht näher spezifizierbar)	4

Bei 36 Fällen lautete die histologische Diagnose "megakaryozytäre Myelose" (MM), bei 9 dieser Fälle "granulozytenreiche Form der MM" oder "chronische megakaryozytäre granulozytäre Myelose"(CMGM nach Burkhardt).

Die granulozytenreiche Form der MM (CMGM nach Burkhardt) wird von Burkhardt, der die Knochenmarksbiopsien der Patienten mit ET beurteilte, als morphologisch unterschiedliche, von der megakaryozytenreichen Form der CML (CMGM nach Georgii) (18) und von der typischen reifzelligen megakaryozytären Myelose abgrenzbare Untergruppe der ET definiert (2). Jedoch unterscheidet auch Georgii morphologische Untergruppen der CMGM, die eine Differenzierung entsprechend (Ph-1 positiver) CML und (Ph-1 negativer) ET erlauben. Im folgenden ist unter CMGM stets die von Burkhardt definierte Untergruppe der ET zu verstehen.
Bei 4 Patienten wurde histologisch eine PV diagnostiziert, bei 4 weiteren Patienten wurde nur allgemein eine chronisch myeloproliferative Erkrankung (CMPE) diagnostiziert, eine nähere Zuordnung war nicht möglich.

Die hämatologische und klinische Charakterisierung dieser histologischen Untergruppen erfolgte im Vergleich zu den Patienten, die sowohl klinisch als auch morphologisch eine PV bzw. ein MPS bzw. IMF aufwiesen, um zu sehen, ob sich Unterschiede innerhalb der histologischen ET-Untergruppen oder gegenüber den Kontrollgruppen (PV, MPS) zeigten (Tabellen 40 und 41).

Tabelle 40: **Hämatologische Charakterisierung der histologischen ET-Untergruppen im Vergleich mit klinisch diagnostizierter und histologisch bestätigter PV bzw. MPS/IMF**

	ET: histol. MM n=27	ET: histol. CMGM n=9	ET: histol. PV n=4	PV n=23	ET: histol. CMPE n=4	MPS/ IMF n=8
Thrombozyten-durchschnitts-wert bei Diagnose x 10^9/l	832	921	1.257	489	498	279
maximaler Thombozyten-durchschnitts-wert x 10^9/l	1.199	1.409	1.511	596	827	358
Leukozyten-durchschnitts-wert bei Diagnose x 10^9/l	11.3	17.0	14.5	12.4	10.8	12.8
Durchschnitts-wert Hb bei Diagnose g/dl						
Frauen	14,7	12,7	16,4	18,6	14,8	10,4
Männer	15,6	16,0	-	19,8	15,5	15,7

Tabelle 41: Zuordnung der klinischen Symptomatik zu den histologischen Untergruppen der ET

Manifestationen	ET,hist. MM (n = 27)	ET,hist. CMGM (n = 9)	ET,hist. PV (n = 4)	ET,hist. CMPE (n = 4)
Durchblutungsstörungen	89%	78%	100%	100%
Mikrozirkulation	74%	67%	75%	75%
peripher (Finger und/ oder Zehen)	56%	67%	75%	75%
Spitzengangrän	26%	22%	-	75%
livide Verfärbung	30%	44%	-	25%
Kribbeln	71%	22%	50%	25%
Kältegefühl	71%	-	25%	-
cerebral	37%	11%	25%	25%
Schwindel	33%	-	25%	25%
Ohrensausen	7%	-	-	-
Verwirrtheitszustände	4%	-	-	-
Epilepsie	4%	-	-	-
Apoplex	4%	-	-	-
TIA	-	11%	-	-
hirnorganisches Psychosyndrom	11%	-	-	-
große Gefäße	37%	67%	50%	50%
arteriell	37%	67%	25%	50%
Beinarterien	22%	56%	25%	25%
Koronarien	11%	22%	-	-
Nierenarterien	7%	-	25%	25%
Mesenterialarterien	4%	-	-	-
Karotiden	-	11%	-	-
A. subclavia	4%	-	-	-
venös	11%	-	25%	-
Bein-, Beckenvenen	7%	-	-	-
Pfortader	7%	-	25%	-
Milzvene	7%	-	25%	-
Blutungen	4%	22%	-	-
Gastrointestinaltrakt	-	11%	-	-
Urogenitaltrakt	4%	-	-	-
rezidivierende Epistaxis	-	-	-	-
postoperative Blutungen	-	11%	-	-
keine Beschwerden	11%	11%	-	-

Abkürzungen: TIA = transitorische ischämische Attacke

Es ist ersichtlich, daß die Patienten mit ET-hist. CMGM, entsprechend der Steigerung der Granulopoese einen höheren Leukozytendurchschnittswert (17.000/µl) als die Patienten mit ET-histol. MM (11.300/µl) zeigten. Bei den Patienten mit ET-hist. PV lagen der Leukozytendurchschnittswert (14.500/µl) gering und der Hb-Durchschnittswert (Frauen 16,4 mg/dl) nur unwesentlich über den Durchschnittswerten der ET-hist. MM-Gruppe. Demgegenüber war der Hb-Wert bei den Patienten mit PV deutlich erhöht (Frauen 18,6 mg/dl, Männer 19,8 mg/dl). Die Patienten mit ET-hist. PV zeigten einen dreifach höheren Thrombozytendurchschnittswert (1.257.000/µl), als die Patienten mit PV (489.000/µl). Die Patienten mit ET-hist. CMPE zeigten gegenüber den Patienten mit MPS bzw. IMF (279.000/µl) ebenfalls einen höheren Thrombozytendurchschnittswert (498.000/µl).

Alle 4 histologischen Untergruppen der ET-Patienten wiesen in 78% bis 100% Durchblutungsstörungen auf. Der Anteil der Mikrozirkulationsstörungen war bei allen Untergruppen in etwa gleich (56% bis 75%). Die ET-hist. CMGM zeigte seltener (11%), die ET-hist. MM häufiger (37%) cerebrale Mikrozirkulationsstörungen als die ET-hist. PV und ET-hist. CMPE mit je 25%. Verschlüsse der großen Gefäße waren bei der ET-hist. PV (50%), der ET-hist. CMPE (50%) und der ET-hist. CMGM (67%) häufiger als bei der ET-hist. MM (37%). Venöse Gefäßverschlüsse traten bei der ET-hist. MM mit 11% und der ET-hist. PV mit 25% auf. Keine Beschwerden zeigten je 11% der Patienten mit ET-hist. MM und ET-hist. CMGM. Die beobachteten Unterschiede dürfen wegen der zum Teil geringen Patientenzahlen nicht überbewertet werden.

18.2 Knochenmarksuntersuchungen bei den Kontrollgruppen

Persistierende reaktive Thrombozytose

Eine Knochenmarksuntersuchung wurde bei 9 der 10 Patienten mit PRT durchgeführt.

Das Verhalten der Granulopoese und Erythropoese ist in Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Granulopoese und Erythropoese bei PRT (n = 9, Megakaryopoese in allen Fällen vermehrt)

Erythropoese \ Granulopoese	normal	gesteigert	vermindert	Summe
normal	4 (45%)	1 (11%)	-	5 (56%)
gesteigert	-	1 (11%)	-	1 (11%)
vermindert	-	1 (11%)	2 (22%)	2 (33%)
Summe	4 (45%)	3 (33%)	2 (22%)	n = 9

Eine leicht gesteigerte Megakaryopoese fand sich bei 8 von 9 Patienten.

Bei einem Patienten waren sowohl die Megakaryopoese, als auch die Granulopoese und Erythropoese vermindert.

Es zeigt sich, daß bei der PRT zumeist sowohl eine normale Granulopoese als auch eine normale Erythropoese vorliegt.

Polyzythämia vera

Eine Knochenmarksuntersuchung wurde bei 22 Patienten durchgeführt.

Eine Übersicht über die Granulopoese und Erythropoese gibt Tabelle 43.

Tabelle 43: Granulopoese und Erythropoese bei PV (n = 22, Megakaryopoese in allen Fällen vermehrt)

Erythropoese \ Granulopoese	normal	gesteigert	vermindert	Summe
normal	4 (18%)	-	1 (5%)	5 (23%)
gesteigert	7 (32%)	4 (18%)	4 (18%)	15 (68%)
vermindert	-	1 (5%)	1 (5%)	2 (9%)
Summe	11 (50%)	5 (23%)	6 (27%)	n = 22

Bei 19 Patienten war die Megakaryopoese stets gesteigert.

Bei einem Patienten waren sowohl die Megakaryopoese, als auch die Granulopoese und Erythropoese vermindert.

Bei 2 Patienten war das Knochenmark völlig unauffällig.

Entsprechend der Definition der PV war in 68% der Fälle eine gesteigerte Erythropoese zu finden. Bei der ET hingegen war die Erythropoese nur bei 24% (siehe Tabelle 38) gesteigert.

Chronisch myeloische Leukämie

Eine Knochenmarksuntersuchung wurde bei 13 Patienten durchgeführt.

Bei allen 13 Patienten mit CML war die Granulopoese definitionsgemäß gesteigert. Eine Übersicht über die Megakarypoese und Erythropoese gibt Tabelle 44.

Tabelle 44: Megakaryopoese und Erythropoese bei CML (n = 13, Granulopoese in allen Fällen vermehrt)

Erythropoese \ Megakaryopoese	normal	gesteigert	vermindert	Summe
normal	-	-	-	-
gesteigert	-	-	-	-
vermindert	4 (31%)	7 (54%)	2 (15%)	13 (100%)
Summe	4 (31%)	7 (54%)	2 (15%)	n = 13

Die Erythropoese war in 100% vermindert, die Megakaryopoese in 31% normal, in 54% gesteigert, in 15% vermindert. Bei der ET (siehe Tabelle 38) war die Granulopoese nur in 46% und deutlich weniger gesteigert.

Myeloproliferatives Syndrom unklarer Zuordnung einschließlich idiopathischer Myelofibrose

Eine Knochenmarksuntersuchung wurde bei 8 Patienten durchgeführt.

Bei 5 Patienten war die Megakaryopoese stets gesteigert. Davon waren: Bei einem Patienten die Granulopoese und Erythropoese gesteigert, bei 2 Patienten (1 Patient: IMF) die Granulopoese gesteigert und die Erythropoese vermindert, bei weiteren 2 Patienten die Granulopoese und Erythropoese vermindert.

Bei einem Patienten war die Megakaryopoese unauffällig, die Granulopoese und Erythropoese erhöht. Bei einem anderen Patienten war die Megakaryopoese vermindert, die Granulopoese und Erythro-

poese ebenfalls erhöht und bei einem weiteren Patienten (IMF) waren sowohl die Megakaryopoese, als auch die Granulopoese und die Erythropoese vermindert.

Bei 2 Patienten wurde die histologische Diagnose "Verdacht auf idiopathische Osteomyelofibrose" gestellt.

Bei den übrigen 6 Patienten konnte keine eindeutige histologische Diagnose gestellt werden. Es wurde der Verdacht auf eine beginnende chronisch myeloproliferative Erkrankung geäußert.

18.3 Zusammenfassung über das Verhalten der Megakaryopoese

Um das Verhalten der Megakaryopoese bei der ET, PRT und den übrigen myeloproliferativen Erkrankungen vergleichen zu können, sind die Knochenmarksbefunde in Tabelle 45 zusammengefaßt.

Tabelle 45: **Megakaryopoese im Vergleich**

	normal	gesteigert	vermindert	n=
ET	1 (2%)	50 (96%)	1 (2%)	52
PRT	-	8 (89%)	1 (11%)	9
PV	2 (9%)	19 (86%)	1 (5%)	22
CML	4 (31%)	7 (54%)	2 (15%)	13
MPS/IMF	1 (13%)	5 (62%)	2 (25%)	8

Tabelle 45 zeigt, daß bei der ET die Steigerung der Megakaryopoese mit 96% gegenüber den anderen Erkrankungen mit 54% bis 89% eindeutig im Vordergrund steht.

18.4 Reifungsstörung der Megakaryopoese und Auftreten der Megakaryozyten in Gruppen

Für die histologische Abgrenzung der ET gegenüber der PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF wird nicht allein die Steigerung der Megakaryopoese, sondern auch die Morphologie (Unreife, Atypie, Anordnung) der Megakaryozyten herangezogen.

Die Reifungsstörung der Megakaryopoese und das Auftreten der Megakaryozyten in Gruppen sind in Tabelle 46 zusammengefaßt.

Tabelle 46: **Reifungsstörung der Megakaryopoese und Auftreten der Megakaryozyten in Gruppen**

	Megakaryopoese reifungsgestört	Megakaryozyten in Gruppen	n=
ET	33 (63%)	24 (47%)	52
PRT	1 (11%)	1 (11%)	9
PV	6 (27%)	2 (9%)	22
CML	3 (23%)	1 (8%)	13
MPS/IMF	3 (37%)	1 (13%)	8

Bei der ET lag bei 63% eine Reifungsstörung der Megakaryopoese und bei 47% eine Anordnung der Megakaryozyten in Gruppen vor. Bei den übrigen Erkrankungen war die Megakaryopoese in 11 bis 37% reifungsgestört, eine Anordnung der Megakaryozyten in Gruppen lag bei 8% bis 13% vor. Somit kann die Morphologie (Unreife, Atypie, Anordnung) der Megakaryozyten Hinweise für die histologische Abgrenzung der ET gegenüber der PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF geben.

18.5 Zellularität des Knochenmarks

Die Zellularität ist bei den CMPE häufig gesteigert, deshalb wurde die Knochenmarkszellularität der Patienten mit ET und Kontrollgruppen untersucht.

Tabelle 47: Zellularität des Knochenmarks

	normal	gesteigert	vermindert	n=
ET	29 (55%)	20 (39%)	3 (6%)	52
PV	11 (50%)	10 (45%)	1 (5%)	22
CML	3 (23%)	10 (77%)	-	13
MPS/IMF	3 (38%)	4 (50%)	1 (12%)	8
Summe CMPE	46 (48%)	44 (46%)	5 (6%)	95
PRT	7 (78%)	2 (22)%	-	9

Bei den CMPE kam eine Vermehrung der Zellularität des Knochenmarks in insgesamt 46% der Fälle vor, wobei die Zellularität erwartungsgemäß bei der CML am häufigsten gesteigert war. Demgegenüber wurde die Zellularität bei PRT in nur 2 Fällen (22%) als gesteigert bewertet.

18.6 Fibrose

Zur Beurteilung der Fibrose im Knochenmark wurden nur die Knochenmarkshistologien herangezogen.

In der Literatur (2,37) wird eine Tendenz der ET in ein Myelofibrosesyndrom überzugehen beschrieben. Um zu sehen, ob bei den

vorliegenden Patienten mit ET diese Tendenz, in ein Fibrosesyndrom überzugehen, bestätigt werden kann, wurde die Fibrose im Knochenmark untersucht. Bei 29% der Patienten mit ET trat eine Fibrosierung, d.h. geringe Vermehrung einzelner Fasern, auf. Jedoch wurde in keinem Fall ein ausgeprägtes Myelofibrosesyndrom beobachtet.

Tabelle 48: **Fibrose im Knochenmark**

	Fibrosesyndrom	geringe Faser-vermehrung	keine Faser-vermehrung	n
ET	-	13 (29%)	31 (71%)	44
PRT	-	1 (17%)	5 (83%)	6
PV	-	2 (25%)	6 (75%)	8
CML	-	2 (25%)	6 (75%)	8
MPS	-	-	4 (100%)	4
IMF	2 (100%)	-	-	2

Entsprechend der Definition war in den beiden Fällen mit IMF ein Fibrosesyndrom vorhanden. Im Gegensatz dazu fand sich, wie bei der ET, auch bei der PRT und den übrigen myeloproliferativen Erkrankungen (PV, CML, MPS) kein (Übergang in ein) Fibrosesyndrom. Es wurde lediglich in einem Teil der Fälle (17% bis 25%) von PRT, PV, CML und MPS eine geringe Faservermehrung beschrieben.

18.7 Eisenspeicher

Die Bestimmung der Eisenspeicher kann von differentialdiagnostischer Bedeutung gegenüber denjenigen Fällen von PV sein, bei denen die Polyzythämie durch Eisenmangel maskiert ist und dann

z.B. nur noch die Vermehrung der Thrombozyten im Vordergrund steht. Typischerweise sind die Eisenspeicher bei der PV durch die massive Erythropoese, aber auch blutungs- und therapiebedingt vermindert oder nicht vorhanden. Umgekehrt wird auch bei den Patienten mit ET häufig ein blutungsbedingter Eisenmangel beobachtet. Aus diesem Grund wird als differentialdiagnostische Maßnahme ein Therapieversuch mit oralem Eisen empfohlen. Beträgt die Erhöhung des Hb-Wertes nach einem Monat weniger als 1g%, ist eine PV unwahrscheinlich (33).

Tabelle 49: **Eisenspeicher im Knochenmark**

	Eisenspeicher vorhanden	Eisenspeicher nicht vorhanden	n=
ET	33 (73%)	12 (27%)	45
PRT	6 (100%)	-	6
PV	8 (62%)	5 (38%)	13
CML	7 (70%)	3 (30%)	10
MPS/IMF	5 (83%)	1 (17%)	6

Während bei der Kontrollgruppe mit PRT stets Eisenspeicher vorhanden waren, fehlten sie bei der PV in 38%, aber auch bei 27% der Patienten mit ET.

Bei 12 ET-Patienten waren im Knochenmark keine Eisenspeicher nachweisbar. Bei 2 weiteren ET-Patienten wurden die Eisenspeicher nicht untersucht, ein vermindertes Speichereisen war jedoch als wahrscheinlich anzunehmen. Bei diesen 14 Patienten wurden deswegen das Serumeisen und der Färbeindex untersucht. Bei 6 dieser 14 Patienten war das Serumeisen normal (Patienten 5,7,12,13, 42,44). Von den 8 Patienten ohne Speichereisen und mit erniedrig-

tem Serumeisen (Patienten 1,16,18,43,50,51,52,53) hatten 5 Patienten normochrome Hb-Werte (Patienten 18,43,50,51,52). Lediglich bei 3 Patienten bestand eine hypochrome Anämie (Patienten 1,16,53). Bei diesen Patienten konnte aufgrund der Werte des Eisenstoffwechsels eine maskierte Polyzythämia vera nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine differentialdiagnostische Entscheidung wurde hier jedoch durch den klinischen Verlauf möglich.

19. Zytogenetik

Zur Abgrenzung der ET gegenüber der CML wurde bei einem Teil der Patienten eine zytogenetische Untersuchung zum Ausschluß eines Philadelphia-Chromosoms durchgeführt. Besonders bei Patienten mit ausgeprägter Leukozytose und bei Patienten, die terminal eine akute Leukose entwickelten (Patient 6 und 53), war der Ausschluß des Philadelphia-Chromosoms interessant.

Das Ergebnis der zytogenetischen Untersuchungen zeigt Tabelle 50.

Tabelle 50: Zytogenetik

	Philadelphia-Chromosom negativ	Philadelphia-Chromosom positiv	Zellkultur nicht gewachsen	n=
ET	12	-	4	16
CML	1	4	1	6
MPS	1	-	-	1

Bei der ET war in keinem Fall, auch nicht bei granulozytenreichen Verlaufsformen, ein Philadelphia-Chromosom nachweisbar. ET-Patient 6, der terminal eine akute Leukämie entwickelte, war

ebenfalls Philadelphia-negativ. Bei ET-Patient 53 wurde keine zytogenetische Analyse durchgeführt. Es fällt auf, daß bei 4 von 16 Patienten mit ET, bei denen die zytogenetische Untersuchung erfolgte, kein Wachstum der Zellkultur stattfand. Wie zu erwarten, war bei der CML das Philadelphia-Chromosom bei 4 von 6 auswertbaren Fällen vorhanden.

20. Therapie der essentiellen Thrombozythämie

Eine rein symptomatische und/oder myelosuppressive Therapie der ET erfolgte nur bei Symptomen oder prophylaktisch bei sehr hohen Thrombozytenwerten. Die symptomatische Therapie bestand in Maßnahmen der Hämodilution (Aderlässe) bei 12 Patienten und der Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern, meist Acetylsalicylsäure, bei 43 Patienten. Bei 21 Patienten wurde eine myelosuppressive Therapie mit Zytostatica (vor allem Busulfan, Cyclophosphamid, in letzter Zeit Hydroxyurea), bei zwei Patienten (Patient 53, Patient 55) mit Radiophosphor durchgeführt. Schwerwiegende gastrointestinale Blutungen unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wurden bei keinem der Patienten beobachtet.

Auch nach einer Reduktion der Thrombozytenzahlen durch Therapie wurde weiterhin eine erhöhte thrombembolische Risikobereitschaft beobachtet, wie aus den Verläufen von 2 Patienten ersichtlich ist:

Abbildung 8 zeigt, daß die ursprünglich starken Schwankungen der Thrombozytenzahlen bereits kurz nach Therapiebeginn mit Busulfan abnahmen. Der mittlere Wert der Thrombozytenzahlen nahm unter Busulfantherapie auf etwa die Hälfte der Spitzenwerte vor Therapiebeginn ab.
Der Patient verstarb 8 Monate nach Ende der Acetylsalicylsäuretherapie im Mai 1982 am Herzinfarkt, obwohl die Thrombozytenwerte nur mäßig erhöht waren (um 500.000/µl).

Abbildung 9 zeigt, daß sich nach Behandlung mit Cyclophosphamid die Thrombozytenwerte normalisierten und die Schwankungen der Thrombozytenzahlen stark abnahmen (Absolutwerte im Normbereich). Nach Absetzen der zytostatischen Therapie stiegen die Thrombozytenwerte jedoch wieder auf die Werte vor Beginn der zytostatischen Therapie an.
Unter einer Therapie mit Acetylsalicylsäure zeigte dieser Patient trotz zunehmender Thrombozytenzahlen keine thrombembolische Symptomatik. Ein Monat nach Absetzen der Acetylsalicylsäure verstarb er an rezidivierenden Lungenembolien.

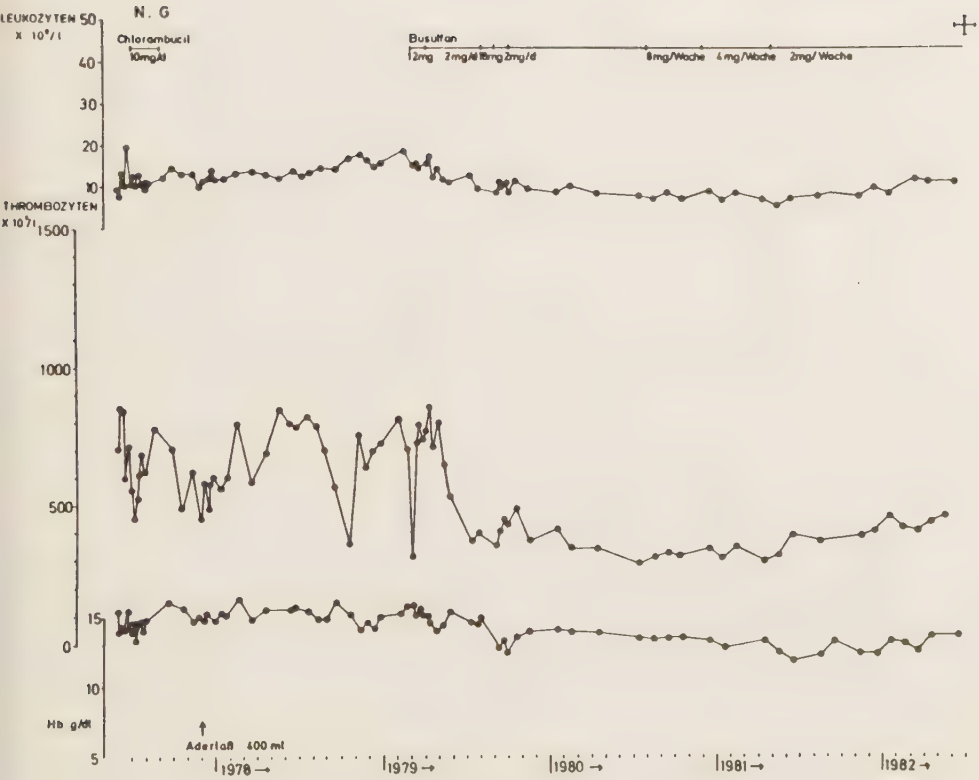

Abbildung 8: Verlauf von Thrombozyten-, Leukozytenzahlen und Hb bei Patient 25. Acetylsalicylsäuretherapie (wechselnde Dosierung): März bis September 1981. Der Patient verstarb während einer Acetylsalicylsäuretherapiepause im Mai 1982 an Herzinfarkt.

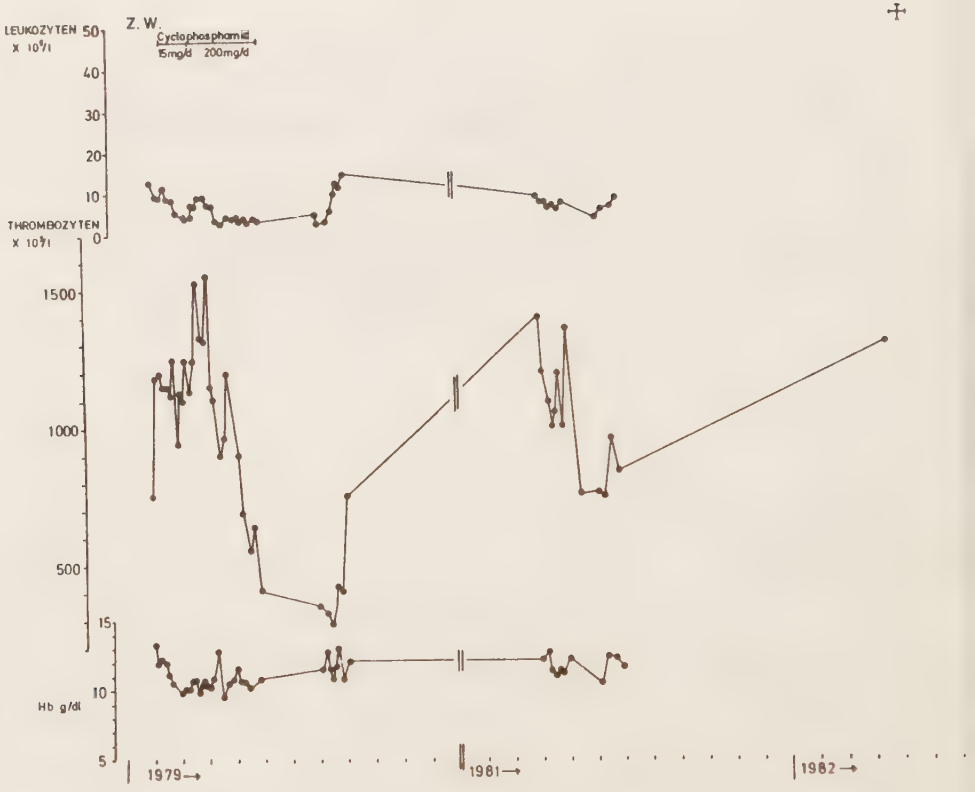

Abbildung 9: Verlauf von Thrombozyten-, Leukozytenzahlen und Hb bei Patient 22. Acetylsalicylsäuretherapie (wechselnde Dosierung): April 1981 bis März 1982. Der Patient verstarb im April 1982 während einer Acetylsalicylsäuretherapiepause an rezidivierenden Lungenembolien.

21. Begleiterkrankungen

An auffälligen Begleiterkrankungen wurden beobachtet:
eine neutrophile Dermatose (Patient 6) (Sweetsyndrom) über die bereits berichtet wurde (23), in 2 Fällen eine monoklonale Gammopathie (IgG, IgA) (Patienten 19,25), bei einem Fall eine Mastozytose der Haut (Patient 10) und bei 2 Fällen eine endogene Depression (Patienten 14,28). In 2 Fällen erfolgte ein Übergang in eine akute Leukämie (Patienten 6, 53, siehe unten).

22. Verlauf, Überlebenszeit und Todesursachen der Patienten mit essentieller Thrombozythämie

22.1 Verlauf

Der Verlauf der Patienten mit ET ist gekennzeichnet durch lange beschwerdefreie Intervalle und gelegentliche, meist rezidivierend auftretende Durchblutungsstörungen der Mikro- und Makrozirkulation und/oder Blutungsepisoden. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung scheint wesentlich durch das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen mitbestimmt zu werden, siehe unter Todesursachen.

Während des Verlaufs zeigten die Thrombozytenzahlen zum Teil erhebliche spontane Schwankungen. In der Mehrzahl der Fälle stabilisierte sich die Thrombozytenzahl, nachdem sie im Durchschnitt während des ersten Jahres nach Diagnose einen Maximalwert erreicht hatte. (Typische Verläufe der Werte von Thrombozyten, Leukozyten und Hb sind in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.) In den übrigen Fällen erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg der Thrombozytenzahlen ohne erhebliche spontane Schwankungen über Jahre hinweg (siehe Abbildung 4) oder der Verlauf der Thrombozytenzahlen zeigte geringe Schwankungen um einen, gegenüber der Norm, erhöhten Mittelwert.

22.2 Überlebenszeit

Die bisherigen Beobachtungszeiten und die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit ET gehen aus der Überlebenskurve in Abbildung 10 hervor.

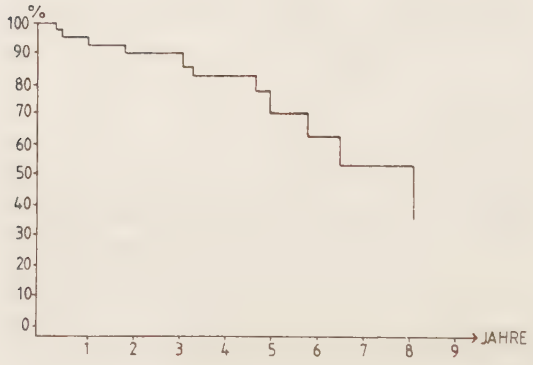

Abbildung 10: Überlebenskurve der Patienten mit ET (n = 52, bei 3 Patienten noch keine Verlaufsbeobachtung möglich). Die mittlere Überlebensdauer beträgt 8,1 Jahre.

Die mediane Überlebensdauer beträgt demnach bisher etwas über 8 Jahre. Im Hinblick auf das relativ hohe Durchschnittsalter der ET-Patienten handelt es sich demnach bei der ET um eine relativ benigne verlaufende Erkrankung, deren Verlauf im wesentlichen durch zweifellos gefährliche thrombembolische Komplikationen gekennzeichnet ist.

22.3 Todesursachen

Die Todesursachen der 12 verstorbenen ET-Patienten gehen aus Tabelle 51 hervor.

Tabelle 51: Todesursachen der 12 verstorbenen ET-Patienten

Todesursache	Anzahl der verstorbenen Patienten
akuter Herztod bzw. Herzinfarkt	6
akute Leukämie	2
Nierenversagen	1
Mesenterialinfarkt	1
Lungenembolien	1
Todesursache unbekannt	1

Bei 9 der 12 verstorbenen Patienten waren Gefäßkomplikationen die Todesursache.

In 2 Fällen fand ein terminaler Übergang in eine akute Leukämie statt. Thrombozyten-, Leukozyten- und Hb-Wert dieser beiden Patienten sind in den Abbildungen 11 und 12 im Verlauf dargestellt.

Die Leukozytenwerte bei Patient 53 (Abbildung 11) zeigen terminal einen Anstieg auf 200.000/µl, der durch Therapie mit Chlorambucil kaum beeinflußt wurde. Weiter sind zunehmende Anämie und Thrombopenie erkennbar. Die Knochenmarkszytologie ergab das Bild einer akuten wahrscheinlich myelomonozytären Leukämie.

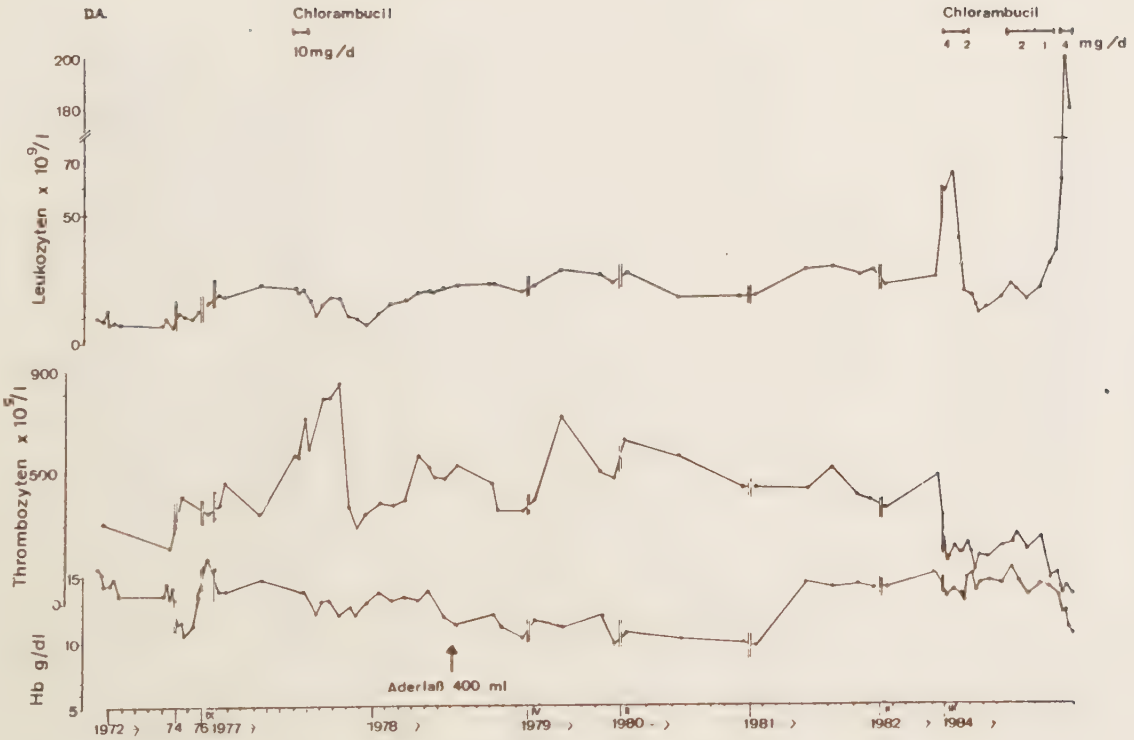

Abbildung 11: Verlauf von Thrombozyten- und Leukozytenzahlen und Hb bei Patient 53, der terminal eine akute Leukose entwickelte. Acetylsalicylsäuretherapie (wechselnde Dosierung): Oktober bis Dezember 1977, November 1982 bis Juli 1983.

Der Verlauf von Leukozyten, Thrombozyten und Hb von Patient 6 ist aus Abbildung 12 zu ersehen. Die Episoden mit Leukozytose Anfang und Ende 1982 waren durch das rezidivierende Sweet-Syndrom bedingt. Durch Cyclophosphamid bzw. Busulfan gelang jeweils eine gute Kontrolle der Thrombozytose. Terminal (ab Juli 1983) kam es zu einem Leukozytenanstieg auf 45.000/µl bei gleichzeitigem Thrombozyten- und Hb-Abfall. Die Knochenmarkszytologie ergab das Bild einer akuten myelomonozytären Leukose.

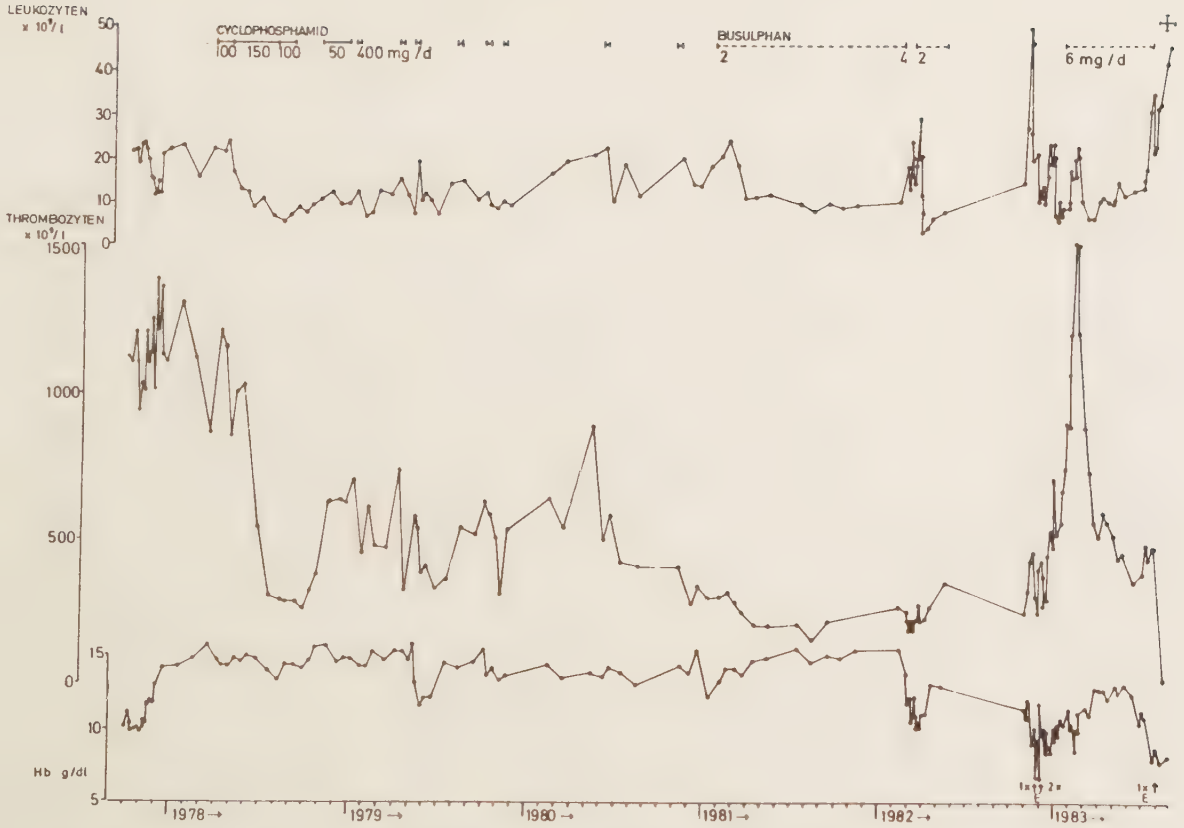

Abbildung 12: Verlauf von Thrombozyten- und Leukozytenzahlen und Hb bei Patient 6, der terminal eine akute Leukose entwickelte. Acetylsalicylsäuretherapie (wechselnde Dosierung): Mai bis Juni 1972, Januar 1974, Mai 1976 bis Juli 1977, Mai 1981 bis September 1981.

IV. DISKUSSION

Die vorliegende Zusammenstellung der klinischen Beobachtungen erlaubt folgende Aussagen:

1. Die Diagnosestellung der ET erfolgte meist im Zusammenhang mit Komplikationen.
2. Bei einer Definition der ET allein durch eine sehr hohe Thrombozytenzahl bleiben Fälle von ET unerkannt und unbehandelt.
3. Die ET ist ein wichtigerer Gefäßrisikofaktor, als bisher angenommen wurde.
4. Auch bei einer Normalisierung der Thrombozytenzahl besteht anscheinend weiterhin eine erhöhte thrombembolische Risikobereitschaft.
5. Die Knochenmarkshistologie kann eine nützliche Diagnosehilfe insbesondere gegenüber reaktiven Thrombozytosen sein.

Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen (6,12,22,35,50,54,57) standen bei den hier untersuchten Patienten mit ET Durchblutungsstörungen (bei 49 von 55 Patienten, 89%) im Vordergund. Betroffen waren vor allem die Mikrozirkulation (Finger, Zehen, cerebral) (bei 40 Patienten) mit vielfältigem Erscheinungsbild (26,55,56), aber auch die großen Arterien (bei 27 Patienten) (Extremitätenarterien, Koronar-, Hals- und Nierengefäße).

Der hohe Anteil der Durchblutungsstörungen (49 Patienten) an der Erstsymptomatik der ET-Patienten (siehe Tabelle 3) ist wahrscheinlich zum Teil begründet durch Zuweisungen symptomatischer Patienten in die angiologische Ambulanz der Medizinischen Poliklinik. Die Patienten mit akuten hämorrhagischen Ereignissen (z.B. blutende Magenulcera) werden bei uns seltener gesehen und dürften wohl eher in den chirurgischen Stationen aufgenommen werden. Ein weiterer Grund für den hohen Anteil von Patienten mit Durchblutungsstörungen ist möglicherweise eine unterschiedliche

Patientenpopulation durch Einbeziehung von Patienten mit weniger als 800.000/µl oder 1.000.000/µl Thrombozyten bei Diagnosestellung (insgesamt 43). Es ist möglich, daß sich durch die Herabsetzung der Thrombozytenzahlen die klinischen Charakteristika der Patientengruppe im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen zugunsten von mehr Durchblutungsstörungen etwas verschieben (39).

Gegenüber dem Zeitpunkt der Diagnosestellung schien die Symptomatik im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen, siehe Tabelle 4) eher abzunehmen. Man könnte erwarten, daß die Symptomatik mit steigender Thrombozytenzahl zunimmt. Bei der ET sind jedoch wahrscheinlich nicht so sehr die Thrombozytenzahl als die Thrombozytenfunktionsstörungen für die thrombembolischen Komplikationen von Bedeutung. Ein weiterer Grund könnte die thrombozytenaggregationshemmende Therapie sein, die bei den meisten symptomatischen Patienten nach der Diagnosestellung durchgeführt wurde. Untersuchungen zur Thrombozytenaggregation in vitro ergaben jedoch, daß eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie das Thrombozytenaggregationsverhalten kaum oder nicht beeinflußt (3).

Im Gegensatz zur ET hatten nur 2 der 10 Patienten (20%) mit PRT Durchblutungsstörungen, was auf eine intakte Thrombozytenfunktion bei der Mehrzahl der PRT-Fälle hinweist. Nach Angaben in der Literatur (64,65) würde man bei reaktiven Thrombozytosen keine thrombembolischen Komplikationen erwarten. Bei den 2 PRT-Patienten mit Durchblutungsstörungen sind andere, nicht thrombozytosebedingte Ursachen für die Durchblutungsstörungen wahrscheinlich (Arteriosklerose, Diabetes mellitus).

Die Abgrenzung der ET von anderen chronisch myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) ist auf der Basis der klinischen Symptomatik nur begrenzt möglich.

Auch bei Patienten mit PV waren Durchblutungsstörungen häufigstes klinisches Symptom. Dies ist vor allem auf die Vermehrung der Erythrozyten mit Vermehrung von Blutvolumen und Viskosität (siehe Tabelle 35) zurückzuführen. Es kommt zu einer Dehnung der Blutgefäße und damit verbunden zu einem langsameren Blutfluß bis hin zur Stase (64). Es ist zu vermuten, daß die Koexistenz von Thrombozytose, Hypervolämie und Hyperviskosität die Inzidenz der thrombembolischen Komplikationen erhöht (49,50).

Somit beruhen die Ursachen der Durchblutungsstörungen bei ET und PV wahrscheinlich, zumindest zum Teil, auf verschiedenen Mechanismen.

In Bezug auf die körperliche Untersuchung ergaben die vorliegenden Untersuchungen, daß bei der ET mit 24% wesentlich häufiger ausschließlich Gefäßgeräusche ohne Gefäßverschlüsse vorhanden waren, als bei der PRT (0%), PV (4%), CML (0%) und dem MPS bzw. IMF (0%). Außerdem fanden sich bei der ET (18 Patienten, 35%), im Gegensatz zur PV mit 12 Patienten (52%), seltener Gefäßverschlüsse (siehe Tabellen 5-8). Jedoch wiesen bei der ET 49 Patienten (89%), bei der PV nur 16 Patienten (69%) Ischämien der verschiedenen Gewebe (vor allem Extremitäten) auf. Somit fanden sich bei der ET wesentlich öfter Ischämien bei gleichzeitig fehlender, objektiver Nachweisbarkeit von Gefäßverschlüssen. Auch in der Literatur wird dieser Befund beschrieben (32, 33, 49, 53, 56). Dies kann als Hinweis dafür gelten, daß bei der ET vor allem Mikrozirkulationsstörungen und weniger Durchblutungsstörungen der großen Gefäße die Ursache für die Ischämien sind (32). Es wird beschrieben, daß bei Patienten mit Mikrozirkulationsstörungen zirkulierende Plättchenaggregate gefunden wurden (40, 49, 61, 66), die sich durch die Hyperaggregabilität der Thrombozyten bildeten. Sowohl Wu (66) als auch Rhyner und Blättler (42) fanden eine Korrelation von Thrombozytenhyperaggregabilität und peripherer Ischämie (des Gehirns in Form von TIA und vor allem der Finger und Zehen).

Aufgrund der obengenannten Überlegungen sollte bei peripherer Ischämie der Extremitäten, auch wenn keine Gefäßverschlüsse nachweisbar bzw. alle Pulse der betroffenen Extremitäten tastbar sind, nach einer ET gesucht werden (62).

In der Literatur wurden bisher noch keine pathologisch erhöhten Kreatininwerte im Zusammenhang mit der ET beschrieben. Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, daß zum Zeitpunkt der Diagnose 31% der Patienten mit ET erhöhte Kreatininwerte zeigten. Zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen waren es 34% (siehe Tabellen 29 und 30). Trotz nahezu unverändertem Anteil von ET-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Verlauf, war zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen der Durchschnittswert des Kreatinins mit 1.5 mg/dl höher als bei Diagnosestellung mit 1.3 mg/dl und stieg bei der ET stärker an, als bei den Kontrollgruppen, bei denen die Kreatinindurchschnittswerte im Normbereich blieben. Für die pathologisch erhöhten Kreatininwerte bei der ET können Mikrozirkulationsstörungen der Niere und/oder thrombotische Komplikationen der Nierenarterien verantwortlich sein. Deshalb sollte man auch dann eine Bestimmung der Thrombozytenwerte durchführen, wenn eine ungeklärte Erhöhung des Kreatininwertes vorliegt.

Die Untersuchungen zur Frage, ob zusätzliche Risikofaktoren (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen und erhöhte Blutfette) für die Durchblutungsstörungen bei den Patienten mit ET verantwortlich gemacht werden können, ergaben, daß bei 67% der Patienten mit ET ein oder mehrere Risikofaktoren vorlagen (siehe Abbildung 3). Diese waren jedoch meist nur gering ausgeprägt. 33% der ET-Patienten, fast alle mit Durchblutungsstörungen, wiesen keine zusätzlichen Risikofaktoren für thrombembolische Komplikationen auf. Jedoch zeigten diese Patienten die gleiche Symptomatik wie die Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren. Dies weist darauf hin, daß die Durchblutungsstörungen bei der ET wahrscheinlich weitgehend unabhängig von zusätzlichen Gefäßrisikofaktoren auftreten. Bei den 34 Patienten mit Durchblutungsstörungen, die

außer der Thrombozytose weitere Gefäßrisikofaktoren aufwiesen, ist nicht mit Sicherheit zu sagen, inwieweit die weiteren Gefäßrisikofaktoren mit zu den Durchblutungsstörungen beigetragen haben.

Niedrige Cholesterinwerte bei myeloproliferativen Erkrankungen sind auch von anderen Autoren beschrieben und mit der Krankheitsaktivität in Zusammenhang gebracht worden (19). Diese Befunde niedriger Cholesterin- und Triglyceridwerte für die Gruppe der ET-Patienten insgesamt (siehe Tabellen 9 und 10) schließen Fettstoffwechselstörungen als Gefäßrisikofaktor für ET-Patienten als Gruppe aus. Über die pathogenetische Bedeutung niedriger Cholesterinwerte bei ET liegen Untersuchungen nicht vor.

Wichtigster Risikofaktor für die Durchblutungsstörungen bei der ET sind die Thrombozyten. Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, daß die Häufigkeit der Durchblutungsstörungen nicht primär von der Höhe der Thrombozytenzahl abhängt (siehe Abbildung 2). Bei der ET sind wahrscheinlich nicht so sehr die Thrombozytenzahl, sondern vielmehr Thrombozytenfunktionsstörungen für die thrombembolischen Komplikationen von Bedeutung. Dies wird erklärt durch die im Laufe der 70er Jahre gewonnene Erkenntnis, daß bei der ET neben der Bildungsstörung auch eine Funktionsstörung der Thrombozyten vorliegt. Diese Funktionsstörung bewirkt eine pathologische (meist vermehrte) Aggregationsneigung (3,33,45), wie auch bei 40 Patienten aus dem vorliegenden Krankengut dokumentiert (siehe Tabelle 34). Weitere Thrombozytenabnormalitäten bei ET sind eine breitere Streuung der Thrombozytengröße mit sehr kleinen und sehr großen Formen, die auch bei dem vorliegenden Krankengut beobachtet wurden (siehe Abbildung 7), sowie Änderungen der Oberflächenglykoproteine und Rezeptoren, Reduktion der Lipoxygenaseaktivität und verminderter Granulagehalt (13,30, 33,46). Die Blutungszeit ist zumeist wie auch im vorliegenden Krankengut normal (siehe Tabelle 33) (33,63). Weiter wurde festgestellt, daß Mikrozirkulationsstörungen, vermutlich auf Grund zirkulierender Plättchenaggregate, ein typisches Symptom

der ET sind (1,26,42,56) und daß die thrombotischen Verschlüsse offenbar bei niedrigeren peripheren Plättchenzahlen auftreten, als die Blutungsneigung (39). Die pathologische Bedeutung der Thrombozyten für die Mikrozirkulation wurde erst kürzlich eingehend dargestellt (51).

Die herkömmlichen Definitionen der ET verlangen immer noch den wiederholten Nachweis sehr hoher peripherer Plättchenzahlen (33,34). Nach diesen Definitionen hätten 27 der vorgestellten Fälle nicht als ET zu gelten, weil sie die definitionsgemäß geforderten Plättchenzahlen von über 800.000/µl oder 1.000.000/µl weder bei Diagnosestellung noch im Verlauf aufwiesen. Unter dem Eindruck von Klinik und Thrombozytenfunktionsstörungen, die unabhängig von der Thrombozytenzahl sind, erscheint es aber nicht sinnvoll einen Laborparameter erst dann als "pathologisch" zu bezeichnen, wenn er um das dreifache über dem oberen Normwert liegt (38). Bei keinem anderen Laborwert wird in der Medizin so verfahren. Es wurden deshalb symptomatische Patienten mit pathologischen Thrombozytenzahlen (mehr als 450.000/µl) ohne erkennbare Ursache zunächst als ET-Verdachtsfälle eingestuft. Nach Bestätigung der Verdachtsdiagnose durch Ausschluß von Ursachen reaktiver Thrombozytosen, klinischen Verlauf, Aggregationsverhalten der Thrombozyten und Knochenmarkshistologie wurde die Diagnose ET auch bei weniger stark erhöhten Thrombozytenzahlen, als bisher gefordert, für gesichert angesehen.

Auf eine ET verdächtig sind demnach alle Patienten, die aus ungeklärtem Grund mehrfach erhöhte Thrombozytenwerte aufweisen. Anamnestische Hinweise auf thrombotische Komplikationen erhärten diesen Verdacht. Die dargestellten Fälle zeigen, daß niedrigere, aber immer noch deutlich erhöhte Thrombozytenzahlen durch ihre gestörte Funktion auch tatsächlich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Krankheitswert besitzen und zu Symptomen geführt haben. Durch die Plättchenfunktionsstörung können Symptome sogar zu einem Zeitpunkt auftreten, zu dem die Thrombozytenzahlen noch im Normbereich liegen (60).

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß bei 43, also dem Großteil der Patienten (78%) mit ET, die Thrombozytenwerte bei Diagnosestellung unter 1.000.000/µl lagen. 2 Patienten (Patienten 53 und 54) wiesen sogar Thrombozytenwerte im Normbereich auf (siehe Tabellen 15 und 17). Jedoch zeigten fast alle Patienten mit Thrombozytenwerten unter 1.000.000/µl Durchblutungsstörungen. Dies weist ebenfalls darauf hin, daß für die Diagnose einer ET nicht so sehr die Höhe der Thrombozytenwerte, sondern die Tatsache der Thrombozytenvermehrung an sich, sowie die Funktionsstörungen der Thrombozyten entscheidend sind. Im Verlauf der Krankheit zeigten alle Patienten (100%) einen deutlichen Anstieg der Thrombozytenzahlen. Weniger als die Hälfte (25 Patienten, 48%) erreichten jedoch Werte, die über 1.000.000/µl lagen (siehe Tabellen 17 und 18).

Zur Erhärtung der Diagnose ET und der Abgrenzung gegenüber den übrigen myeloproliferativen Erkrankungen (PV, CML, MPS bzw. IMF) und der PRT trägt die Tatsache bei, daß im allgemeinen, von Ausnahmen abgesehen (z.B. Patient 28), bei der ET im Krankheitsverlauf ein wesentlich stärkerer Anstieg der Thrombozytenzahlen stattfand als bei den anderen Erkrankungen (siehe Tabelle 19).

Auch die Durchschnittswerte der Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der maximalen Thrombozytenzahl waren bei den ET-Patienten wesentlich höher als bei den Patienten mit PRT, PV, CML und MPS bzw. IMF (siehe Tabellen 16 und 19).

Daher sollte auch bei Patienten mit Durchblutungsstörungen und im Normbereich liegenden bzw. gering erhöhten Thrombozytenwerten, eine längerfristige Kontrolle der Thrombozytenwerte durchgeführt werden, um keine ET zu übersehen und therapeutische Konsequenzen ziehen zu können.

Um die ET besser von der PRT und den anderen CMPE abgrenzen zu können, haben sich vor allem folgende Parameter neben der Thrombozytenzahl und Symptomatik als nützlich erwiesen: Leukozyten-

zahl, Hb-Wert, ALP, Blutungszeit, PAT, Viskosität, Milzgröße, Knochenmarkshistologie und Zytogenetik.

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, fand sich bei 76% der Patienten mit ET eine Leukozytose, vor allem (bei 49%) im Bereich von 10 - 15 x 10^9/l mit einem Durchschnittswert von 12.700/µl. Es bestand kein wesentlicher Unterschied zu den Durchschnittswerten bei PRT (12.300/µl), PV (12.400/µl) und MPS bzw. IMF (12.800/µl). (Der Durchschnittswert bei der CML (103.000/µl) lag definitionsgemäß um ein Vielfaches höher). Auch das Verteilungsmuster der Leukozytenzahlen (Tabelle 20) war bei ET, PRT, PV und MPS bzw. IMF ähnlich. In der Literatur werden mäßige Leukozytenerhöhungen im Bereich von 9 - 40 x 10^9/l bei der Mehrzahl der Patienten mit ET beschrieben (15, 22, 31, 37, 42, 55, 57, 64, 65), wie im vorliegenden Patientenkollektiv. Dies spricht für eine Mitbeteiligung der granulozytären Zellreihe beim myeloproliferativen Prozeß, wie bei den anderen myeloproliferativen Erkrankungen. Bei der PRT ist die Leukozytose durch die entzündlichen Grunderkrankungen zu erklären.

Die Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen sind bei der PRT, PV und dem MPS bzw. IMF geringfügig angestiegen. Der Abfall der Leukozytenzahlen bei der CML ist therapiebedingt. Auch bei der ET fand sich ein geringfügiger Abfall der Leukozyten (siehe Tabellen 22 und 23). Da der Durchschnittswert der Leukozyten bei maximaler Thrombozytenzahl noch innerhalb der Standardabweichung (4500) des durchschnittlichen Leukozytenwertes bei Diagnose lag, kann diesem geringen Abfall der Leukozytenzahlen keine besondere Bedeutung beigemessen werden. Da aber bei der ET die Thrombozyten im Verlauf stark anstiegen, ist eine Korrelation der Thrombozyten- und Leukozytenwerte nicht zu erwarten. Es steht somit bei der ET der Thrombozytenanstieg im Vordergrund.

Nach den Beobachtungen der Literatur (64) besteht bei allen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen eine Granulozytose

mit einer Vermehrung der Stabkernigen (5% oder mehr) und dem Auftreten weiterer granulozytärer Vorstufen.

Eine "Linksverschiebung" der weißen Zellreihe fand sich bei der ET mit 31% seltener als bei der PRT mit 50%. Jedoch waren bei der ET im Gegensatz zur PRT bei 8% weitere Vorstufen zu finden. Die PV zeigte ein ähnliches Differentialblutbild wie die ET. Bei dem MPS bzw. IMF waren die Vorstufen mit 37% wesentlich häufiger als bei der ET und PV, ebenso wie bei der CML (100% Vorstufen) (siehe Tabelle 24). Wintrobe (65) und Krug (31) fanden ebenfalls eine "Linksverschiebung" bei der ET. Auch dies ist ein Hinweis für die Beteiligung der granulozytären Zellreihe beim myeloproliferativen Prozeß. Ebenso wie die Leukozytose, ist die Linksverschiebung bei der PRT durch die entzündliche Natur der Grunderkrankungen erklärbar.

Die Leukozytenzahl bzw. "Linksverschiebung" bietet nur geringe differentialdiagnostische Hinweise zur Abgrenzung der ET gegenüber den CMPE. Überwiegt im Verlauf der Thrombozytenanstieg, so ist an eine ET zu denken. Bei der Abgrenzung der ET von der PRT spricht das Vorliegen weiterer granulozytärer Vorstufen eher für eine ET.

Wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung der ET von der PV ist die Erythrozytenmasse bzw. der Hb-Wert. Dieser lag bei der ET in 70% innerhalb des Normbereiches, in 15% sogar unterhalb der Norm. Bei der PV dagegen lag der Hb-Wert definitionsgemäß in fast allen Fällen über der Norm (siehe Tabelle 26). In der Literatur wird bei der ET oft eine hypochrome mikrozytäre Anämie beschrieben (10, 20, 22, 33, 37, 42, 55, 64, 65). Eine der Ursachen für diese Form der Anämie ist ein chronisch-rezidivierender Blutverlust bei den bekannten hämorrhagischen Komplikationen der ET. Da in dem vorliegenden Krankengut nur 9 % (siehe Tabelle 3) der Patienten mit ET hämorrhagische Ereignisse aufwiesen, wird die im Gegensatz zur Literatur geringe Anzahl von Patienten mit Anämie aus dem vorliegenden Krankengut hierdurch erklärt.

Wie zu erwarten lag die ALP bei der CML in allen Fällen unter der Norm, bei der PV (33, 64) in mehr als der Hälfte der Fälle (54%) über der Norm (siehe Tabelle 32). Die ET zeigte ALP-Werte, die zu 44% im Normbereich lagen, zu 39% über der Norm und zu 17% unter der Norm (siehe Tabelle 32). Auch Murphy (33), Rhyner und Blättler (42), Krug (31) und Silverstein (64) fanden in der Mehrzahl der Fälle von ET normale ALP-Werte. Fickers und Speck (15), Frick (17) und Wintrobe (65) beschreiben dagegen in der Mehrzahl der Fälle eine Erhöhung der ALP bei der ET. Somit kann die Höhe des ALP-Wertes nicht als diagnostisches Kriterium für die ET herangezogen werden, da weder ein erhöhter, noch ein normaler bzw. erniedrigter Wert der ALP für die ET pathognomonisch ist.

Die Bestimmung von Blutungszeit und Aggregationsverhalten der Thrombozyten erlaubt Rückschlüsse auf die Thrombozytenfunktion. Die fehlende Korrelation der Symptomatik mit der Thrombozytenzahl bei den ET-Patienten weist darauf hin, daß die Durchblutungsstörungen bei diesen Patienten eher in einer Störung der Thrombozytenfunktion als in abnormalen Thrombozytenzahlen zu suchen sind. Auch die vermehrte Blutungsneigung bei einem Teil der ET-Patienten weist auf eine Funktionsanomalie der Thrombozyten bei diesen Patienten hin. Bei der ET, PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF lag den vorliegenden Untersuchungen zufolge die Blutungszeit zumeist im Normbereich (siehe Tabelle 33) und hat somit keine differentialdiagnostische Bedeutung. In der älteren Literatur (14, 35) wird bei ET verschiedentlich eine verlängerte, in der neueren (33, 63) meist eine normale Blutungszeit beschrieben. Laut Murphy (33) ist höchstens bei denjenigen Patienten mit ET, die hämorrhagische Komplikationen aufweisen, eine etwas verlängerte Blutungszeit festzustellen. Da in der älteren Literatur die ET vor allem als Erkrankung mit hämorrhagischen Ereignissen beschrieben wurde, in der neueren jedoch als Erkrankung mit thrombembolischen Komplikationen, kann dadurch erklärt werden, daß früher häufiger eine verlängerte Blutungszeit bei der ET gefunden wurde.

Der Plättchenaggregationstest (PAT) nach Breddin (7) erfaßt die gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten (59), jedoch ohne Hinweise auf die Ursache der gesteigerten Thrombozytenaggregation zu geben.

Der PAT (7) war sowohl bei der ET als auch bei der PV pathologisch, d.h. erhöht (siehe Tabelle 34). Somit hat der PAT gegenüber der PV keine differentialdiagnostische Bedeutung. Da der PAT, wie oben erwähnt, besonders für die Erkennung einer gesteigerten Plättchenaggregation als Risikofaktor für thrombembolische Komplikationen entwickelt wurde (7), kann dies als weiteres Argument dafür angesehen werden, daß bei den vorliegenden Patienten eine Prädisposition vor allem zu thrombembolischen und weniger zu hämorrhagischen Ereignissen gegeben ist. Insgesamt könnte sich durch den PAT ein weiterer Hinweis ergeben, daß eine gestörte Thrombozytenfunktion für die Durchblutungsstörungen bei ET verantwortlich ist.

Einschränkend muß festgestellt werden, daß der PAT auch bei den beiden Patienten mit PRT, bei denen er bestimmt wurde, pathologisch war. Wie oben erwähnt, werden pathologische PAT-Werte auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen ohne Thrombozytose (z.B. Diabetiker) gefunden (59).

Eine Bestimmung der Viskosität erfolgte im untersuchten Krankengut nur bei Patienten mit ET und PV (siehe Tabelle 35). Es zeigte sich, daß diese bei der ET in 68% (21 Fällen) im Normbereich lag, bei der PV jedoch in 75% (12 Fällen) erhöht war. Eine Erhöhung der Viskosität bei ET wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Bei der PV ist die Erhöhung der Viskosität jedoch pathognomonisch (47). Daß bei der ET die Viskosität im Gegensatz zur PV nicht erhöht ist, kann folgendermaßen erklärt werden: die Viskosität zeigt eine lineare Korrelation zu den Bestandteilen des roten Blutbildes (66). Da bei der ET die Hb-Werte im Gegensatz zur PV nur selten erhöht sind, ist auch die Viskosität

selten erhöht. Bei dem vorliegenden Patientengut mit ET kann sogar der obengenannte lineare Zusammenhang von Viskosität und Hb nachvollzogen werden.

Viskosität bei ET-Patienten

	unter Norm	Norm	über Norm
Viskosität	16 %	68 %	16 %
Hb	15 %	70 %	15 %

Von den Untersuchungen zur Gerinnung hat am ehesten die Viskosität eine differentialdiagnostische Bedeutung. Sie erweist sich besonders gegenüber der Abgrenzung der PV als hilfreich.

Wie bei allen myeloproliferativen Erkrankungen, aber im Gegensatz zur PRT, findet sich auch bei der ET eine Milzvergrößerung (in 33%), jedoch nicht so häufig wie bei der PV (70%) und der CML (80%) (siehe Tabellen 11 - 14). Diese Ergebnisse entsprechen ungefähr den bisher veröffentlichten (33, 55). Im Verlauf ist eher eine Tendenz zur Verkleinerung der Milz festzustellen, was einer durch multiple Infarkte der Milz entstandenen Atrophie entsprechen könnte (siehe Tabelle 12). In der Literatur sind Fälle von Milzatrophie bei ET beschrieben (14, 15, 33, 65). Die Ursache hierfür wird vor allem in multiplen Milzinfarkten gesehen (14, 15, 48, 64, 65). Eine Splenektomie ist bei ET jedoch kontraindiziert, da unkontrollierbare Erhöhungen der Thrombozytenwerte und schwerwiegende Komplikationen (vor allem thrombembolischer Art) resultieren können (6, 16, 22, 65). Es wurden bis zu zehnfache Erhöhungen der Thrombozytenwerte beschrieben (4). Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Milzvergrößerung bei der ET seltener als bei der PV vorkommt, wobei als eine Ursache eine durch charakteristische Durchblutungsstörungen der Milzgefäße bedingte Milzatrophie diskutiert wird.

Mit 24% war bei der ET seltener eine Lebervergrößerung festzustellen als bei der PV (44%), CML (53%), dem MPS (33%) und der IMF (100%) (siehe Tabellen 11, 13, 14). Da in der Mehrzahl der Fälle von ET die Vergrößerung nur gering war, ist es nicht ganz eindeutig, ob die Lebervergrößerung nicht zum Teil auch auf andere Ursachen (z.B. alkoholinduzierte Fettleber) zurückzuführen ist. Jedoch werden auch in der Literatur mäßige Vergrößerungen der Leber bei ET beschrieben (15, 16, 17, 22, 64, 65), was z.B. auch für eine Infiltration der Leber mit Megakaryozyten sprechen könnte (37).

Die Knochenmarkshistologie hat sich bei der Sicherung der Diagnose ET, insbesondere bei nur gering erhöhten Thrombozytenzahlen, als nützlich erwiesen. Differentialdiagnostisch ist sie vor allem zur Abgrenzung gegenüber zum Teil schwer abgrenzbaren reaktiven Thrombozytosen hilfreich. Eine histologische Abgrenzung gegenüber anderen myeloproliferativen Erkrankungen kann in Einzelfällen schwierig sein.

Bei den ET-Fällen wurden histologisch im wesentlichen 4 Diagnosen gestellt (siehe Tabelle 39). Von diesen war die reifzellige megakaryozytäre Myelose (MM) die häufigste Diagnose (27 von 44 Fällen, 61%). Von der megakaryozytären Myelose war in 9 Fällen (20%) die granulozytenreiche MM klar abgrenzbar. Die granulozytenreiche MM entspricht ebenfalls dem klinischen Bild ET, ist jedoch nach Burkhardt eine histologisch abgrenzbare Untergruppe der ET mit unterschiedlicher Prognose (CMGM nach Burkhardt) (27). Diese CMGM darf nicht mit der megakaryozytenreichen Form der CML verwechselt werden, die von Georgii ebenfalls CMGM genannt wird (18). Jedoch unterscheidet auch Georgii morphologische Untergruppen der CMGM, die eine Differenzierung entsprechend (Ph1-positiver) CML und (Ph1-negativer) ET erlauben. In vier Fällen war histologisch eine Abgrenzung gegenüber der Polyzythämia vera und in vier weiteren Fällen eine nähere Klassifizierung (CMPE) nicht möglich.

Die hämatologische Charakterisierung der histologischen ET-Untergruppen im Vergleich zu den Patienten, die sowohl histologisch als auch klinisch eine PV bzw. MPS bzw. IMF aufwiesen, zeigte Unterschiede innerhalb der ET-Untergruppen (höhere Leukozytenwerte bei ET-histol. CMGM, höherer Hb-Wert bei ET-histol. PV), wies aber in allen ET-Fällen im Gegensatz zur PV und MPS bzw. IMF bis zu fünffach höhere maximale Thrombozytenwerte auf, was bestätigt, daß die Steigerung der Megakaryopoese bei der ET im Vordergrund steht (siehe Tabelle 40).

Die klinische Symptomatik zeigte nur geringfügige Unterschiede innerhalb der 4 histologischen Untergruppen von ET. Mit 78% bis 100% überwogen die Durchblutungsstörungen. Blutungen zeigten nur die ET-histol. MM und ET-histol. CMGM. In diesen beiden Gruppen waren auch die Patienten, die keine Beschwerden zeigten. Somit läßt die histologische Diagnose innerhalb des vorliegenden Patientengutes keine Rückschlüsse auf die Häufigkeit der Symptomatik zu (siehe Tabelle 41).

Bei 50 (96%) der 52 Patienten mit ET, bei denen das Knochenmark untersucht wurde, zeigte sich eine gesteigerte Megakaryopoese (siehe Tabelle 45). Aber auch bei PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF überwog die gesteigerte Megakaryopoese. Somit kann dieses Kriterium nicht als einziges histologisches bzw. zytologisches differentialdiagnostisches Kriterium herangezogen werden. Vielmehr ist, wie schon Prechtel (37) fordert, für die Abgrenzung der ET gegenüber der PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF vor allem die Morphologie (Unreife), Atypie und Anordnung der Megakaryozyten bei der ET ausschlaggebend. Auch von anderen Autoren (2, 18, 64, 65) wird eine Reifungsstörung und Atypie der Megakaryozyten bei ET beschrieben. Beim vorliegenden Krankengut fand sich bei der ET ebenfalls wesentlich häufiger als bei den übrigen Erkrankungen eine reifungsgestörte Megakaryopoese (siehe Tabelle 46). Als charakteristisch für die ET wird das Auftreten der Megakaryozyten in Gruppen beschrieben (18, 37, 65). Bei 47% der vorliegenden

Knochenmarksuntersuchungen der Patienten mit ET fanden sich in Gruppen auftretende Megakaryozyten. Bei den übrigen Erkrankungen (PRT, PV, CML, MPS bzw. IMF) fanden sich auch gelegentlich Megakaryozyten, die in Gruppen auftraten, allerdings zu einem wesentlich geringeren Prozentsatz (siehe Tabelle 46). Folglich kann man beim Vorliegen erhöhter Plättchenzahlen im peripheren Blut, einer gesteigerten Megakaryopoese im Knochenmark und entsprechenden thrombembolischen Komplikationen davon ausgehen, daß es sich um eine ET handelt, wenn gleichzeitig auch noch charakteristische, histologische Befunde (Unreife und Atypie der Megakaryozyten, Auftreten der Megakaryozyten in Gruppen) vorliegen. Murphy (33) gibt ein weiteres Kriterium an, das die Abgrenzung der ET von der PRT, CML und dem MPS bzw. IMF erleichtern soll: das durchschnittliche Volumen der Megakaryozyten ist bei der ET ca. 1,5 bis 2x höher als bei den übrigen Erkrankungen (PRT, CML, MPS bzw. IMF), bei denen das mittlere Megakaryozytenvolumen auf ca. 2/3 der Norm vermindert ist. Bei der PV verhält sich das Megakaryozytenvolumen allerdings ähnlich wie bei der ET.

Eine weitere Möglichkeit der histologischen Abgrenzung der ET von der PRT, PV, CML und dem MPS bzw. IMF bieten die Erythro- und Granulopoese. Bei dem vorliegenden Patientengut mit ET fand sich nur in 32% sowohl eine normale Erythropoese als auch eine normale Granulopoese (siehe Tabelle 38). Bei 46% war die Granulopoese gesteigert, was den Fällen von ET entsprechen könnte, die histologisch eine CMGM nach Burkhardt zeigen (27). Bei der PRT waren die Erythropoese und Granulopoese in ungefähr der Hälfte der untersuchten Knochenmarksproben unauffällig (siehe Tabelle 42). Bei den übrigen Patienten erfolgte die Sicherung der Diagnose PRT durch die Klinik, d.h das Fehlen thrombembolischer bzw. hämorrhagischer Ereignisse und erkennbare Ursachen für einen sekundären Thrombozytenanstieg. Bei der Abgrenzung der ET gegenüber der PV stand die bei der PV in der Mehrzahl (68%) der Fälle gesteigerte Erythropoese (siehe Tabelle 43) im Vordergrund, da bei der PV eine mäßige Proliferationsstörung mit Hyperplasie aller drei Zellbildungsreihen vorliegt, wobei die Erythropoesevermehrung am

eindrucksvollsten erscheint (18). Da bei der CML histopathologisch eine eindeutig vorherrschende hyperplastische, lichtmikroskopisch aber nicht sonderlich atypische Granulopoese vorliegt, die von einer numerischen Zunahme der Megakaryozyten begleitet sein kann (18), ist auch die gesteigerte Granulopoese, die beim vorliegenden Krankengut mit CML in 100% der Fälle stark gesteigert war (siehe Tabelle 44), ein nützliches Kriterium zur Abgrenzung der ET von der CML. Bei MPS war die Histopathologie des Knochenmarks so vielfältig, daß die histologische Diagnose "MPS unklarer Zuordnung" gestellt und eine Wiederholung der Knochenmarksuntersuchung zu einem anderen Zeitpunkt empfohlen wurde. Bei den Patienten mit idiopathischer Myelofibrose war die histologische Diagnose eindeutig.

Die Beurteilung der Zellularität (siehe Tabelle 47) des Knochenmarks ist differentialdiagnostisch nicht von allzu großer Bedeutung, da bei allen Erkrankungen mit Ausnahme der CML (ET, PRT, PV, MPS bzw. IMF) überwiegend eine normale Zellularität gefunden wurde. Lediglich in der Gruppe MPS bzw. IMF findet sich eine verminderte Zellularität durch die beiden Fälle mit IMF, die beide eine verminderte Zellularität aufweisen. Bei der Beurteilung der Zellularität fiel schließlich auf, daß diese bei der PRT am häufigsten als unauffällig beschrieben wurde.

Eine Knochenmarksfibrose fand sich bei den IMF-Patienten. Bei der PV und CML sind Übergänge in ein Myelofibrosesyndrom (MF) beschrieben (2, 18), womit die Faservermehrung bei dem vorliegenden Krankengut mit PV und CML im Einklang steht. Bei der ET finden sich jedoch unterschiedliche Angaben in der Literatur. Georgii (18) verneint den Übergang der ET in eine MF. Burkhardt (2) und Prechtel (37) dagegen beschreiben eine Tendenz der ET, in eine MF überzugehen. Burkhardt (2) fand sogar einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Anwesenheit proliferierender Megakaryozyten und der Entwicklung einer Fibrose. Die Ergebnisse der Knochenmarkshistologien des vorliegenden Krankengutes mit ET weisen ebenfalls daraufhin, daß bei einem Teil der Fälle (29%)

eine Fibrosierung eintritt (siehe Tabelle 48). Jedoch wurde in dem vorliegenden Krankengut kein Fall eines ausgeprägten Myelofibrosesyndroms beobachtet.

Bei der Abgrenzung der ET von der PV können das Vorhandensein, bzw. nicht Vorhandensein von Eisenspeichern im Knochenmark (siehe Tabelle 49) wichtig sein (33). Sind im Knochenmark der Patienten mit ET keine Eisenspeicher vorhanden, so könnte es sich um eine PV handeln, die keinen genügenden Eisenpool zur Verfügung hat und folglich im peripheren Blut erhöhte Thrombozytenzahlen aber keinen erhöhten Hb-Wert zeigt. Um hier die Unterscheidung treffen zu können, wurde der Wert des Serumeisens und der Hämoglobin-Färbeindex hinzugezogen. Liegt der Wert des Serumeisens im Normbereich, so kann man davon ausgehen, daß ausreichend Eisen vorhanden ist und dem normalen Hb-Wert im peripheren Blut eine normale, nicht gesteigerte Erythropoese zugrunde liegt. Sind die Eisenwerte im Serum jedoch erniedrigt, ist die Abgrenzung der ET von der PV schwieriger. Da sowohl die Eisenspeicher im Knochenmark leer sind, als auch in der Peripherie nicht genügend Eisen vorhanden ist, ist dies ein Hinweis auf einen Eisenmangel, welcher wiederum verschiedene Ursachen haben kann: eine erhöhte Erythropoese, die vermehrt Eisen verbraucht, chronische Blutverluste, ungenügende Zufuhr von Eisen durch Nahrung, Eisenresorptionsstörungen, Eisentransportstörungen, erhöhter Eisenbedarf. Bei den Patienten, bei denen Eisenspeicher im Knochenmark fehlen und das Serumeisen erniedrigt ist, sollte eine einmonatige orale Eisentherapie eine Erhöhung des Hb-Wertes um nicht mehr als 1 g% ergeben, um die vorliegende Erkrankung als ET zu klassifizieren (33). Würde der Hb-Wert um mehr als 1 g% ansteigen, so wäre dies ein Hinweis auf eine gesteigerte Erythropoese im Sinne einer PV. Murphy (33) vertritt die Meinung, daß, wenn diese orale Eisentherapie nicht durchgeführt werden kann, es nicht möglich ist, eine PV absolut auszuschließen. Bei 12 der vorliegenden 45 Patienten mit ET, bei denen eine Beurteilung der Eisenspeicher im Knochenmark möglich war, waren diese leer. Bei 2 weiteren Patienten, bei denen die Eisenspeicher nicht untersucht wurden, war ein

vermindertes Speichereisen jedoch als wahrscheinlich anzunehmen. 6 dieser 14 Patienten zeigten einen normalen Serumeisenwert, womit die Diagnose ET erhärtet wurde. Bei den übrigen 8 Patienten, bei denen das Serumeisen vermindert war, konnte die klinische Diagnose ET gegenüber einer PV von den Eisenspeichern her nicht mit letzter Sicherheit erhärtet werden. Aufgrund der klinischen und sonstigen Kriterien (z.B. kein Hinweis auf vermehrte Erythrozytenmasse) wurden diese Fälle in der vorliegenden Studie jedoch als ET gewertet.

Ein Teil der CML-Fälle kann mit erheblichen Thrombozytosen (CMGM (als Untergruppe der CML) nach Georgii, 18) einhergehen. In Grenzfällen kann diese Form differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber der ET bieten. Hier ist die Bestimmung des Philadelphia-Chromosoms (siehe Tabelle 50) von besonderem Wert, da bei der CMGM (als Untergruppe der CML) nach der Definition von Georgii (18) regelmäßig ein Philadelphia-Chromosom vorliegt, bei der ET jedoch im allgemeinen nicht. Nur sehr selten wurden einzelne Fälle von ET beschrieben, die ein Philadelphia-Chromosom zeigten (9). Bei keinem der vorliegenden Patienten mit ET, bei denen eine Chromosomenanalyse durchgeführt wurde, wurde ein Philadelphia-Chromosom gefunden. Somit ist die weiter oben angesprochene Möglichkeit, daß es sich bei einigen der vorliegenden ET-Patienten um eine CMGM (als Untergruppe der CML) nach Georgii handeln könnte, weitgehend ausgeschlossen. Auch bei Patient 6, der terminal eine akute Leukose entwickelte, was für eine CMGM (als Untergruppe der CML) nach Georgii sprechen könnte, da ein Übergang einer ET in eine akute Leukose selten ist (65), wurde kein Philadelphia-Chromosom gefunden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die histologische Diagnose wertvolle Hinweise für die Zuordnung unklarer klinischer Erscheinungsbilder mit Thrombozytose zu ET, PRT, PV, CML und MPS bzw. IMF liefert und die Abgrenzung der einzelnen Krankheitsbilder voneinander erleichtert. Primär wird die Diagnose einer ET, PV oder CML jedoch unabhängig von der Knochenmarksuntersuchung gestellt.

Der Verlauf der ET war vor allem durch den Anstieg der Thrombozytenzahlen gekennzeichnet (Tabelle 17). Die Symptomatik nahm im Verlauf eher ab (Tabelle 4), wahrscheinlich therapiebedingt. Die übrigen klinischen und morphologischen Befunde zeigten über weite Intervalle keine wesentlichen Veränderungen. Terminal kam es bei zwei Fällen zu einer akuten Leukämie (siehe unten). Insgesamt gesehen ist der Verlauf der ET durch immer wieder auftretende gefährliche thrombembolische Komplikationen und/oder hämorrhagische Episoden gekennzeichnet, die - wie bei 9 Patienten des vorliegenden Krankengutes dokumentiert - zum Tode führen können. Der Verlauf der ET wird zum Teil durch die thrombozytenaggregationshemmende Therapie günstig beeinflußt, wie die wahrscheinlich therapiebedingte Abnahme der Symptomatik zeigt. Für einen günstigen Einfluß der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie auf den Verlauf spricht auch die Beobachtung, daß 8 der 9 Patienten, die an thrombembolischen Komplikationen starben, keine (regelmäßige) thrombozytenaggregationshemmende Therapie durchführten (siehe auch Abbildungen 8 und 9).

Die Therapie der ET ist umstritten. Gegen den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern wurde das vermehrte Blutungsrisiko angeführt (58). Auf der Grundlage von Verlaufsbeobachtungen bei der vorliegenden Patientengruppe mit ET mit ihrem hohen Anteil an thrombembolischen Komplikationen hat sich jedoch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bei symptomatischen Patienten bewährt. Eine zytostatische Therapie mit Alkylantien ist im Hinblick auf die hohe Leukämieinzidenz bei Langzeitbeobachtungen von Polyzythämia-vera-Patienten kaum noch vertretbar (5, 33). Möglicherweise stellt Hydroxyurea hier eine Alternative dar (5, 29). Eine Reduktion der Thrombozytenzahlen verringert wahrscheinlich das Thromboserisiko. Die Funktionsanomalien der Thrombozyten bleiben trotzdem wohl im wesentlichen unbeeinflußt (45).

Der symptomatische Erfolg von Thrombozytenaggregationshemmern tritt zumeist rasch ein. Die Beobachtung, daß es bei Therapieunterbrechungen zu (tödlichen) thrombembolischen Ereignissen kam,

veranlaßte uns, grundsätzlich alle symptomatischen ET-Patienten dauernd mit niedrig dosierten Thrombozytenaggregationshemmern zu behandeln, zumal bei den in der Medizinischen Poliklinik behandelten Patienten keine schwerwiegenden gastrointestinalen Blutungen beobachtet wurden.
Von den 9 Patienten, die an thrombembolischen Komplikationen (siehe Tabelle 51) starben, wurde nur in einem Fall regelmäßig eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie durchgeführt. Bei den anderen 8 Fällen war sie, wie bereits erwähnt, wegen Unverträglichkeit abgebrochen, wegen Non-Compliance unregelmäßig durchgeführt oder wegen zytostatischer Therapie ausgesetzt worden.

2 der Patienten verstarben an einer akuten Leukose (siehe Tabelle 51, Abbildungen 11 und 12). Auch in der Literatur wurden Fälle von ET mit Übergang in eine akute Leukose beschrieben (15, 16, 24, 35, 41, 42, 55, 56). Sowohl in der Literatur (33, 41, 42, 43) als auch bei den hier untersuchten Patienten stellt sich die Frage, ob die zytostatische Therapie mit Alkylantien (Cyclophosphamid, Busulfan) (Patient 6) oder die P32-Therapie (Patient 53) eine Mitursache dafür ist.

Die mediane Überlebenszeit von 52 Patienten mit ET beträgt ca. 8 Jahre. Burkhardt (2) fand bei einem Krankengut von 40 Patienten mit ET eine mediane Überlebensdauer, die auch bei ca. 8 Jahren liegt (siehe Abbildung 10). Im Hinblick auf das hohe Durchschnittsalter der Patienten spricht auch die Überlebenszeit dafür, daß die ET, sofern thrombembolische Komplikationen vermieden werden, eine relativ benigne verlaufende Erkrankung ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

55 Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) wurden in Hinsicht auf Symptome, Befunde und differentialdiagnostische Kriterien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf untersucht.

Die Diagnose einer ET wurde gestellt, wenn folgende diagnostische Kriterien erfüllt waren:

1) Chronische Thrombozytose (450.000/µl oder mehr)
2) Ausschluß einer reaktiven Thrombozytose
3) Ausschluß einer Thrombozytose bei einer anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankung.

Als zusätzliche diagnostische Kriterien wurden, soweit möglich, Untersuchungen der Thrombozytenaggregation und des Knochenmarkes verwendet. Der historischen Forderung einer höheren Thrombozytenmindestzahl wurde nicht mehr gefolgt, weil durch eine solche Forderung zahlreiche Fälle von ET mit ihrem erhöhten Risiko für Gefäßverschlüsse und Blutungen undiagnostiziert und unbehandelt bleiben.

Als Kontrollkollektive dienten Patienten mit persistierender und/oder differentialdiagnostisch schwer abgrenzbarer reaktiver Thrombozytose, mit Polyzythämia vera (PV), mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) und mit chronischer myeloproliferativer Erkrankung (CMPE) unklarer Zuordnung einschließlich idiopathischer Myelofibrose (IMF).

Die Diagnosestellung der ET erfolgte meist im Zusammenhang mit Komplikationen. Bei Diagnosestellung überwogen bei den Patienten mit ET mit 82 % die thrombembolischen (vor allem Mikrozirkulationsstörungen) vor den thrombembolischen und hämorrhagischen (7 %) sowie nur hämorrhagischen (2 %) Komplikationen. 9 % waren asymptomatisch. Gegenüber dem Zeitpunkt der Diagnosestellung schien die Symptomatik im Verlauf (Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen) nicht zuzunehmen.

Das Durchschnittsalter der ET-Patienten betrug bei Diagnosestellung 60 Jahre (Frauen 59 Jahre, Männer 61 Jahre). Das Geschlechtsverhältnis war ausgeglichen.

Die durchschnittliche Thrombozytenzahl aller 55 ET-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 824.000/µl (300.000/µl - 2.9 Mio./µl). Im Verlauf kam es bei fast allen Patienten zu einem Thrombozytenanstieg. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl von 53 ET-Patienten betrug im Verlauf zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen 1.165.000/µl (480.000/µl - 3 Mio./µl). Bei 76 % der ET-Patienten (40 von 53) waren die Leukozyten zum Zeitpunkt der Diagnose erhöht. Die Durchschnittsleukozytenwerte betrugen bei Diagnosestellung 12.700/µl, im Verlauf zum Zeitpunkt maximaler Thrombozytenzahlen 12.000/µl. Der durchschnittliche Hämoglobinwert betrug bei Frauen 14,6 g/dl, bei Männern 15,3 g/dl und lag bei 15 % über dem Normbereich.

Bei 33 % der Patienten bestand eine Splenomegalie, bei 24 % eine Hepatomegalie. Im Verlauf kam es zu keiner Zunahme der Splenomegaliehäufigkeit.

Die LDH war in 24 % (7 von 29) erhöht. Die Harnsäure war bei 29 % der ET-Patienten (13 von 45) erhöht gegenüber 36 % der PV-Patienten und 50 % der CML-Patienten. Bei 22 % der Patienten (10 von 46) war das Serumkalium erhöht (Pseudohyperkaliämie).

Das Serumkreatinin war bei 16 von 52 Patienten (31 %) zum Zeitpunkt der Diagnose erhöht und betrug im Durchschnitt aller Patienten 1,3 mg/dl. Im Verlauf kam es zu einem Anstieg bei den Patienten mit bereits bei Diagnose erhöhten Kreatininwerten. Der Kreatinindurchschnittswert zum Zeitpunkt der maximalen Thrombozytenzahlen betrug 1,5 mg/dl.

Die alkalische Leukozytenphosphatase war bei 39 % der ET-Patienten erhöht, bei 17 % erniedrigt und bei 44 % normal.

Die Blutungszeit war bei 6 von 32 Patienten (19 %) verlängert. Der Plättchenaggregationstest nach Breddin ergab pathologisch gesteigerte Aggregationswerte bei 80 % der ET-Patienten. Die Viskosität war nur bei 16 % (5 von 31) erhöht gegenüber 75 % (12 von 16) der Patienten mit PV.

Bei 52 Patienten erfolgte eine Untersuchung des Knochenmarkes, bei 44 Patienten mindestens eine histologische und bei 29 Patienten mindestens eine zytologische Untersuchung. Bei 50 Patienten war die Megakaryopoese deutlich bis stark gesteigert. Die Granulopoese war in 46 % gesteigert, die Erythropoese in 24 % gesteigert und in 32 % vermindert. Die histologische Diagnose lautete bei 36 von 44 Patienten (= 82 %) megakaryozytäre Myelose, davon bei 9 dieser Patienten "granulozytenreiche Form der megakaryozytären Myelose", bei 4 Patienten PV und bei 4 weiteren Patienten CMPE, nicht näher klassifizierbar. Zwischen den histologischen Untergruppen bestanden klinisch keine erkennbaren Unterschiede. In zwei Fällen ermöglichte die Knochenmarksuntersuchung die Frühdiagnose einer ET vor Anstieg der Thrombozyten. Die Knochenmarkshistologie hat sich als nützliche Diagnosehilfe insbesondere gegenüber reaktiven Thrombozytosen erwiesen.

Zytogenetische Untersuchungen wurden bei 16 Patienten durchgeführt. In 4 Fällen wurde kein Wachstum beobachtet, bei den 12 erfolgreichen Analysen war der Philadelphia-Status negativ und es bestanden keine sonstigen Aberrationen.

Die Therapie der Patienten war symptomatisch und bestand in niedrigdosierter prophylaktischer Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bei symptomatischen Patienten. Eine zytostatische Therapie, anfänglich mit Alkylantien, gegenwärtig mit Hydroxyurea erfolgte nur bei symptomatischen Patienten oder bei stark erhöhten Thrombozytenzahlen (deutlich mehr als 1.5 Mio./µl).

Der Verlauf der ET war gekennzeichnet durch lange beschwerdefreie Intervalle und gefährliche thrombembolische Komplikationen. Dabei

ergaben sich mehrere Hinweise, daß das Auftreten und die Häufigkeit weniger von der Höhe der Thrombozytenzahl als vielmehr vom pathologischen Aggregationsverhalten der Thrombozyten abhingen (wie z.B. keine Korrelation der Symptomatik bei Diagnose mit der Höhe der Thrombozytenzahl bei Diagnose (Abbildung 2), keine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Symptomen im Verlauf, während die Thrombozytenzahlen anstiegen, pathologisches Aggregationsverhalten der Thrombozyten in vitro, thrombembolische Risikobereitschaft auch nach Normalisierung bzw. Reduktion der Thrombozytenzahl).

Die Untersuchungen zur Frage, ob zusätzliche Risikofaktoren (wie Diabetes mellitus, Rauchen, Hypertonie und erhöhte Blutfette) für die Durchblutungsstörungen bei den Patienten mit ET verantwortlich gemacht werden können, wiesen daraufhin, daß die Durchblutungsstörungen bei ET wahrscheinlich weitgehend unabhängig von zusätzlichen Gefäßrisikofaktoren auftreten. Wichtigster Risikofaktor für die Durchblutungsstörungen bei ET sind die Thrombozyten.

Die ET hat sich damit als wichtigerer Gefäßrisikofaktor herausgestellt als bisher angenommen wurde.

Während der Beobachtungszeit verstarben 12 Patienten, davon 9 an thrombembolischen Gefäßkomplikationen, 2 an akuter Leukämie und bei einem ist die Todesursache unbekannt. Die mediane Überlebensdauer der Patienten mit ET ab Diagnose beträgt 8,1 Jahre bei einer mittleren Beobachtungszeit von 3,2 Jahren.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1 Amblard P, Leques B, Seigneurin D, Verdaguer S, Reymond J-L: Manifestations cutanees des thrombocytemies. Ann Dem Venereol 104, 115-120 (1977)

2 Bartl R, Frisch B, Burkhardt R: Bone marrow biopsies revisited. Karger, Basel-München (1985)

3 Baumann B: Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion bei essentieller Thrombozythämie und reaktiver Thrombozytose. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, Manuskript in Vorbereitung

4 Bensinger TA, Logue GL, Rundles RW: Hemorrhagic thrombocythemia: Control of postsplenectomy thrombocytosis with melphalan. Blood 36, 61-69 (1970)

5 Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtmann SM, Berlin NI, Wasserman LR: Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia vera study group protocols. Seminars in Hematology 23, 132-143 (1986)

6 Boyle TM: Hemorrhagic thrombocythemia, a cause of repeated severe epistaxis. J Laryngol 76, 181-184 (1962)

7 Breddin K, Grass H, Krzywanek HJ, Schremmer W P: Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation. Plättchenaggregationstest III. Methodik Klin Wschr 53, 81 - 89 (1975)

8 Brownson WR, de Vita VT, Carbone PP, Cotlove E: Pseudohyperkaliemia due to release of potassium from white blood cells during clotting. N Engl J Med 274, 369-375 (1966)

9 Burkhardt R, Bartl R, Jäger K, Frisch B, Kettner G, Mahl G, Sund M: Chronic Myeloproliferative Disorders (CMPD). Path Res Pract 179, 131-186 (1984)

10 Davis WM, Mendez Ross AO: Thrombocytosis and thrombocythemia. Am J Clin Pathol 59, 243-247 (1973)

11 Dawson AA, Ogston D: Exercise-induced thrombocytosis. Acta Haematol 42, 241-246 (1969)

12 Epstein E, Goedel A: Hämorrhagische Thrombozythämie bei vaskulärer Schrumpfmilz. Virchows Arch Path Anat 292, 233-248 (1934)

13 Fabris F, Randi M, Sbrojavacca R, Casonato A, Girolami A: The possible value of platelet aggregation studies in patients with increased platelet number. Blut 43, 279-285 (1981)

14 Fanger H, Cella LJ, Litchman H: Thrombocythemia: report of three cases and review of the literature. N Engl J Med 250, 456-461 (1954)

15 Fickers M, Speck B: Thrombocythemia. Acta Haematol 51, 257-265 (1974)

16 Fountain JR, Losowsky MS: Haemorrhagic thrombocythaemia and its treatment with radioactive phosphorus. Q J Med 31, 207-220 (1961)

17 Frick PG: Primary thrombocythemia. Helv Med Acta 35, 20-29 (1969/70)

18 Georgii A: Histopathologie und Klinik der chronischen, myeloproliferativen Erkrankungen. Verh Dtsch Ges Path 67, 214-234 (1983)

19 Gilbert HS, Ginsberg H, Fagerstrom R, Brown WV: Characterization of hypocholesterolemia in myeloproliferative disease. Relation to disease manifestations and activity. Am J Med 71, 597-602 (1981)

20 Gonzenbach R, Grimm J, Trachsler M, Rhyner K: Häufigkeit und klinische Relevanz von Thrombozytosen. Schweiz Med Wochenschr 112, 38-41 (1982)

21 Griner PF, Mayewski RJ, Muschin AL, Greenland P: Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Ann Intern Med 94, 565-570 (1981)

22 Gunz FW: Hemorrhagic thrombocythemia: A critical review. Blood 15, 706-723 (1960)

23 Hehlmann R, Luderschmidt C, Goebel FD, Henze K: Relapsing acute febrile neutrophilic dermatosis and essential thrombocythemia. Blut 48, 297-305 (1984)

24 Hehlmann R, Piechowiak H, Jahn M: Essential thrombocythemia: symptoms and clinical course in 52 cases. Blut 51, 162 (1985)

25 Hussain S, Schwartz JM, Friedman SA, Chua SN: Arterial thrombosis in essential thrombocythemia. Am Heart J 96, 31-36 (1978)

26 Jabaily J, Iland HJ, Lazlo J, Massey EW, Faguet GB, Briere J, Landaw SA, Pisciotta AV: Neurologic manifestations of essential thrombocythemia. Ann Intern Med 99, 513-518 (1983)

27 Jäger K, Bartl R, Helmer G, Kettner C, Burkhardt R: Prognostische Faktoren bei primärer Thrombozythämie. Verh Dtsch Ges Path 70, (1986)

28 Job J, Scanarini M, Andrioli GC, Pardatscher K: Thrombosis of the superior sagittal sinus associated with idiopathic thrombocytosis. Surg Neurol 11, 439-441 (1979)

29 Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD, Donovan PB, Berk PD, Wasserman LR: Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea: A progress report. Seminars in Hematology 23, 167-171 (1986)

30 Kaywin P, McDonough M, Insel PA, Shattil SJ: Platelet function in essential thrombocythemia. N Engl J Med 299, 505-509 (1978)

31 Krug K, Rohrberg R, Wessel H: Megakaryozytäre Pseudomyelose mit hochgradiger Thrombozytose. Z Gesamte Inn Med 36, 734-737 (1981)

32 Morris-Jones W, Preston FE, Greaney M, Chatterjee DK: Gangrene of the toes with palpable peripheral pulses. Ann Surg 193, 462-466 (1981)

33 Murphy S: Thrombocytosis and thrombocythemia. Clinics in Haematology 12, 89-106 (1983)

34 Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J: Essential Thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia vera study group. Seminars in Hematology 23, 177-182 (1986)

35 Ozer FL, Truax WE, Miesch DC, Levin WC: Primary hemorrhagic thrombocythemia. Control of post-splenectomy thrombocytosis with melphalan. Am J Med 28, 807-823 (1960)

36 Pick RA, Glover MV, Nanfro JJ, Dübbs WF, Gibbons JA, Vieweg WVR: Acute myocardial infarction with essential thrombocythemia in a young man. Amer Heart J 106, 406-407 (1983)

37 Prechtel K, Beil E, Kronseder A: Megakaryozytäre Myelose, Klinik und Morphologie. Dtsch med Wschr 10, 853-857 (1977)

38 Preston FE: Essential thrombocythaemia. Lancet 1, 1021 (1982)

39 Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG: Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. Br Med J 3, 548-552 (1974)

40 Preston FE, Martin JF, Stewart RM, Davies-Jones GAB: Thrombocytosis, circulating platelet aggregates, and neurological dysfunction. Br Med J 2, 1561-1563 (1979)

41 Raman SBK, Mahmood A, van Slyck EJ, Saeed SM: Essential thrombocythemia with transition into acute leukemia. Ann NY Acad Sci 370, 145-153 (1981)

42 Rhyner K, Blättler W, Bauer W, Bollinger A: Die primäre Thrombozythämie: Klinik, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. Schweiz med Wschr 109, 467-471 (1979)

43 Robertson JH: Uracil Mustard in the treatment of thrombocythemia. Blood 35, 288-297 (1970)

44 Roeschlau: Serum cholesterol concentrations (mg/dl) of 681 industrial employees. Z Klin Chemie 12, 403 (1974)

45 Schafer AI: Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. Blood 64, 1-12 (1984)

46 Schafer AI: Deficiency of platelet lipoxygenase activity in MPD. N Engl J Med 306, 381-386 (1982)

47 Schafer AI: The hypercoagulable states. Ann Intern Med 102, 814-828 (1985)

48 Saffitz JE, Phillips ER, Tennesy-Armos PN, Roberts WC: Thrombocytosis and fatal coronary heart disease. Am J Cardiol 52, 651-652 (1983)

49 Salem HH, van der Weyden, Koutts J, Firkin BG: Leg pain and platelets aggregates in thrombocythemic myeloproliferative disease. JAMA 244, 1122-1133 (1980)

50 Shechter FR, Rasansky HN, Lorz H: Hemorrhagic thrombocythemia. Am J Gastroenterol 38, 659-661 (1962)

51 Schneider, Scharf: Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen. Hämostaseologie 5, 32-41 (1985)

52 Semeraro N, Certellazzo S, Colucci M, Barbui T: A hithero undescribed defect of platelet coagulant activity in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Thromb Res 16, 795-802 (1979)

53 Sheperd P, Liddell K: Pyoderma gangrenosum associated with primary thrombocythaemia. Br Med J (Clin Res) 285, 837-838 (1982)

54 Silverstein MN: Primary or hemorrhagic thrombocythemia. Arch Intern Med 122, 18-22 (1968)

55 Simon M, Jouet JP, Huart JJ, Demory JL, Bauters F: La thrombocytemie essentielle. Etude clinique, biologique et evolutive de soixante et une observations. Sem Hop Paris 60, 1173-1179 (1984)

56 Singh AK, Wetherley-Mein G: Microvascular occlusive lesions in primary thrombocythaemia. Br J Haematol 36, 553-564 (1977)

57 Spaet TH, Bauer S, and Melamud S: Hemorrhagic thrombocythemia. Arch Intern Med 98, 377 (1956)

58 Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, Wasserman LR: Adverse effects of antiaggregating therapy in the treatment of polycythemia vera. Seminars in Hematology. 23, 172-176 (1986)

59 Thomas L: Labor und Diagnose, 2 Aufl., Die Medizinische Verlagsgesellschaft. Marburg/Lahn (1984)

60 Valle D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, Maillard JN, Pariente A, Leporrier M, Rueff B, Muller O & Benhamou JP: Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med 103, 320-334 (1985)

61 Virmani R, Popovsky MA, Roberts WC: Thrombocytosis, coronary thrombosis and acute myocardial infarction. Am J Med 67, 498-506, (1979)

62 Walden R, Zweig A, Adar R: Ischemia of toes as a presenting symptom in primary thrombosis: a case report. Angiology 29, 779-781 (1978)

63 Walsh PN: The role of platelets in the pathogenesis of thrombosis and hemorrhage in patients with thrombocytosis. Thrombos Haemostas 38, 1085-1096 (1977)

64 Williams: Hematology. 3rd edition, McGraw-Hill Book Company-New York, 1983

65 Wintrobe: Clinical Hematology. Eighth edition, Lea & Febiger-Philadelphia, 1981

66 Wu KK: Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocythemia. Ann Intern Med 88, 7-11 (1978)

67 Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, Boiron M: Essential thrombocythemias: clinical evolutionary and biological data. Cancer 58, 2440-2447 (1986)

Teile der Arbeit sind veröffentlicht in:

Hehlmann R, Piechowiak H, Jahn M: Essential thrombocythemia: symptoms and clinical course in 52 cases. Blut 51, 162 (1985)

Jahn M, Baumann B, Piechowiak H, Hillmar I, Hehlmann R: Essential thrombocythemia: platelet function tests and clinical characteristics. Blut 53, 235 (1986)

Jahn M, Köpcke W, Hehlmann R: Symptome, Befunde und klinischer Verlauf bei essentieller Thrombozythämie, Manuskript in Vorbereitung

Lebenslauf

13.06.61	Geburt in München als Tochter des Juristen Wolfgang Jahn und dessen Ehefrau Elisabeth geb. Schmucker
Sept. 1967	Einschulung in die Volksschule
Sept. 1971	Eintritt in das math.-naturwissenschaftliche Gymnasium Vaterstetten
27.06.1980	Abitur
1980 - 1986	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
August 1982	Ärztliche Vorprüfung
August 1983	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1985	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 1986	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02.12.1986	Approbation als Arzt
seit 01.01.87	Assistenzärztin an der Medizinischen Poliklinik der Universität München